FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 33

Contribution à l'Etude de la Kanamycine
dans le
Traitement de la Tuberculose Pulmonaire

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte
de Médecine et Pharmacie de Marseille

le 20 mars 1961

PAR

Guy BERTUCCI

Interne du Sanatorium de Roquefraîche

Né le 19 août 1932 à Plan-de-la-Tour (Var)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur LAVAL	*Président*
	M. le Professeur RECORDIER	*Assesseurs*
	M. le Professeur RAYBAUD	
	M. le Professeur TAMALET	
	M. le Docteur BARBE	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1961 —

Contribution à l'Etude de la Kanamycine

dans le

Traitement de la Tuberculose Pulmonaire

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

Contribution à l'Etude de la Kanamycine
dans le
Traitement de la Tuberculose Pulmonaire

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et Pharmacie de Marseille

le 20 mars 1961

PAR

Guy BERTUCCI

Interne du Sanatorium de Roquefraîche

Né le 19 août 1932 à PLAN-DE-LA-TOUR (Var)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur LAVAL	*Président*
	M. le Professeur RECORDIER	*Assesseurs*
	M. le Professeur RAYBAUD	
	M. le Professeur TAMALET	
	M. le Docteur BARBE	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1961 —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Secrétaire principal : P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

Secrétaire principal honoraire : J. COMTE.

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN MATTEI

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	De VERNEJOUL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique urologique	N...
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	N...
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Professeurs sans chaire

MM. ROUX
GREBUS

M. MERCIER J.

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
MONGES H.
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies nerveuses ..... M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD
Médecine légale ..... M. GRAS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0053

A MA MERE, A MON PERE

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance infinie.

Je leur dédie cette Thèse.

A MA FEMME

Avec tout mon amour.

A MON FILS, STEPHANE

A MON FRERE, A SA FEMME, A SES ENFANTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur LAVAL

Professeur de Physiopathologie des voies respiratoires

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

En hommage respectueux.

A notre Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur RECORDIER
Professeur de Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition

Monsieur le Professeur RAYBAUD
Professeur de Clinique des maladies infectieuses

Monsieur le Professeur Agrégé TAMALET

Monsieur le Docteur BARBE
Médecin-Assistant des Hôpitaux

Très respectueusement.

A TOUS MES MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MARSEILLE

A Madame le Docteur Th. CHEMIN-ROCHE

Médecin-Directeur du Sanatorium de Roquefraîche

qui a bien voulu nous suggérer le sujet de cette Thèse et nous a permis son élaboration.

Nous la remercions de sa bienveillance et de tout ce qu'elle nous a appris tant sur le plan médical que sur le plan humain. Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer ici le témoignage de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur A. ROCHE

Phtisiologue départemental du Vaucluse

pour l'enseignement qu'il nous a prodigué et pour la bienveillance qu'il n'a jamais cessé de nous manifester.

A Monsieur le Docteur ZAKARIAN

Médecin-Assistant du Sanatorium de Roquefraîche

qui, par ses conseils et ses encouragements, fut pour nous un guide précieux dans la réalisation de ce travail. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

A TOUS CEUX QUI, AU SANATORIUM DE ROQUEFRAICHE,

SE DÉVOUENT CHAQUE JOUR SANS COMPTER

PLAN D'ÉTUDE

I. - LA KANAMYCINE

A) Propriétés physico-chimiques.
B) Propriétés bactériologiques.
C) Destinées dans l'organisme.
D) Toxicité et tolérance.
E) Tuberculose expérimentale.

II. - ÉTUDE CLINIQUE

A) Les observations

— Traitement de fond de la tuberculose pulmonaire.
— Aérosols.
— Couvertures opératoires.

B) Les résultats

— *Traitement de fond de la tuberculose pulmonaire.*
  — L'état général.
  — La température.
  — Les symptômes fonctionnels.
  — La vitesse de sédimentation.
  — Les examens bactériologiques.
  — Les images radiologiques.
    Tolérance :
    Tolérance locale.
    Tolérance digestive.
    Phénomènes allergiques.
    Tolérance rénale.
    Toxicité sur la VIII[e] paire cranienne.

— *Aérosols.*
  — L'expectoration.
  — La dyspnée.
  — La toux.
  — La courbe thermique.
    Tolérance.

— *Couvertures opératoires.*

III. - CONCLUSIONS

IV. - BIBLIOGRAPHIE

LA KANAMYCINE

La *Kanamycine* a été isolée au Japon, en 1957, par UMEZAWA à partir d'une souche de *Streptomyces kanamyceticus*.

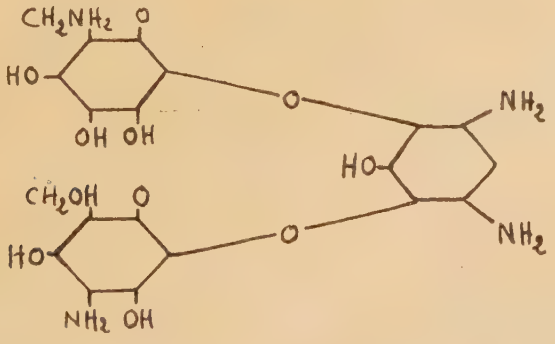
GOUREVITCH a montré la grande étendue du spectre antibactérien de ce nouvel antibiotique sur la plupart des germes gram + ou gram — et *Mycobacterium tuberculosis*. Notons en particulier son efficacité sur les germes résistants aux antibiotiques courants tel le staphylocoque.

I. - PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La *Kanamycine* est une base azotée, utilisée en thérapeutique sous forme de sulfate.

Le sulfate de *Kanamycine* est une poudre cristalline, blanche, très soluble dans l'eau. Le pH des solutions est compris entre 7,8 et 8,2 dans les conditions normales d'utilisation.

CRON et ses collaborateurs ont établi sa formule développée ; la molécule de *Kanamycine* est constituée de 2 sucres reliés à la désoxy-2-streptamine :



Cette structure moléculaire est voisine de celle de la *Streptomycine* et de la *Néomycine*.

II. - PROPRIÉTÉS BACTÉRIOLOGIQUES

A) Spectre antibactérien :

La *Kanamycine* est très active *in vitro* sur la plupart des germes gram + et gram —.

— Parmi les germes gram +, le staphylocoque est le plus sensible, d'où l'intérêt de cet antibiotique dans les staphylococcies résistantes aux antibiotiques usuels ; le pneumocoque est moins sensible ; le streptocoque est pratiquement résistant.

— Sur les germes gram —, son action est importante bien qu'irrégulière. Elle s'exerce en particulier sur les *proteus*, les *brucella*, les *salmonella*. *Pseudomonas* est résistant.

— Les bactéries et les levures sont résistantes.

— La *Kanamycine* possède un effet inhibiteur sur la croissance du B.K. à la concentration de 1 ou 3 µg/ml. Cette constatation amena Yanigasawa et ses collaborateurs à étudier l'effet de la *Kanamycine*, d'abord sur la tuberculose expérimentale de la souris et du cobaye, puis sur la tuberculose humaine où son action thérapeutique quoique notable, s'est révélée légèrement inférieure à celle de la *Streptomycine*, à doses égales.

B) Pouvoir bactéricide :

La *Kanamycine* est un antibiotique d'action essentiellement bactéricide. Elle agit à des concentrations peu élevées et surtout sur les germes en phase de croissance.

C) Résistance :

1° *Résistance acquise.* — Nous distinguerons deux modes de résistance acquise *in vitro :*

— l'une de type streptomycinique pour les mycobactéries : elle est soudaine, en quelques échelons à peine.

— l'autre de type pénicillinique pour les autres germes : elle est lente, progressive, procédant par paliers.

2° *Résistance croisée.* — Elle est étudiée par Kunn et Andrieu.

— Il n'y a aucune résistance croisée entre la *Kanamycine* et les antibiotiques suivants :

Pénicilline,
Tétracycline,
Chloramphénicol,
Erythromycine,
Novobiocine.

— La résistance croisée est incomplète, à sens unique, entre la *Kanamycine* et la *Streptomycine* d'une part, la *Kanamycine* et la *Viomycine* d'autre part. Ainsi les souches résistantes à la *Kanamycine* sont résistantes à la *Streptomycine*, mais l'inverse ne semble pas exact. Au contraire, les souches résistantes à la Kanamycine ne le sont pas à la *Viomycine*.

— Par contre la résistance est complète entre la *Kanamycine*, la *Néomycine* et la *Paromomycine*.

Steenken, Yanagisawa ont montré que les B.K. résistants au *P.A.S.*, à la *Streptomycine*, à l'*I.N.H.* sont sensibles à la *Kanamycine*.

D) **Associations d'antibiotiques :**

— L'association *Kanamycine-Pénicilline* a un effet synergique très net. Pour Andrieu et Monnier, cette synergie qui s'exerce même en présence de très faibles concentrations de *Pénicilline*, serait due à l'inhibition de la *Pénicillinase*.

— L'association *Kanamycine-Tétracycline* (parmi celles-ci l'*Auréomycine* surtout),

Kanamycine-Erythromycine,

Kanamycine-Streptomycine,

Kanamycine-Chloramphénicol,

Kanamycine-Novobiocine,

Kanamycine-Néomycine,

a également un effet synergique.

— Signalons l'action potentialisatrice de la protamine sur la*Kanamycine*.

Il semble que la *Kanamycine* ne présente pas d'antagonisme avec les autres antibiotiques usuels.

III. - DESTINÉE DANS L'ORGANISME

Le métabolisme de la *Kanamycine* est identique chez l'homme et chez l'animal.

A) **Son absorption :**

Après injection par voie intra-musculaire, elle est comparable à celle de la *Streptomycine :* elle est donc très rapide. La concentration sanguine est maxima au bout d'une heure, puis elle diminue et à la sixième heure devient pratiquement négligeable.

B) **Sa diffusion :**

La *Kanamycine* diffuse bien dans l'organisme, surtout au niveau du foie, des reins. Par contre, le cerveau, le tissu osseux ne l'absorbent pratiquement pas.

C) **Son élimination :**

La *Kanamycine* ne traverse pas la barrière intestinale. Elle s'élimine rapidement au niveau du rein par filtration glomérulaire : après une injection de 0,5 g d'antibiotique, 60 à 70 % sont retrouvés dans les urines à la deuxième heure (Welch).

IV. - TOXICITÉ ET TOLÉRANCE

A) **Toxicité :**

1° *Toxicité aiguë.* — Tisch mesure la dose léthale chez la souris (D.L. 50) :

— par voie intra-veineuse	315 mg/kg
— par voie intra-péritonéale	1.679 mg/kg
— par voie sous-cutanée	1.648 mg/kg
— par voie orale	10.000 mg/kg

On déduit de ces résultats que la toxicité aiguë de la *Kanamycine* est légèrement inférieure à celle de la *Streptomycine*.

2° *Toxicité chronique.* — Si l'on injecte 100 mg/kg et par jour de *Kanamycine* pendant plusieurs mois, on n'observe aucune perturbation de la croissance des animaux, ni de leur aspect clinique, aucune altération hépatique ou hématopoïétique.

Si les doses sont supérieures et le traitement prolongé, la *Kanamycine* est toxique sur la VIII[e] paire crânienne. Notons que la *Dihydrostreptomycine* donne également des troubles vestibulaires à doses identiques (100 mg/kg) ; ils apparaissent plus précocement qu'après injections de *Kanamycine*.

Toutefois, pour des doses plus importantes (200 mg/kg et par jour) la *Kanamycine* provoque plus précocement ces troubles.

Des troubles cochléaires sont également signalés après injection prolongée.

Un traitement de longue durée et à forte dose peut entraîner des troubles rénaux : albuminurie, hématurie, puis anurie. Ces troubles sont voisins de ceux observés avec la *Streptomycine* et la *Néomycine*.

Si nous comparons la toxicité de la *Kanamycine* et celle de la *Streptomycine :* la *Kanamycine* semblerait un peu plus néphrotoxique mais moins toxique pour la huitième paire cranienne que la *Streptomycine.*

B) **Tolérance :**

La *Kanamycine* est généralement bien tolérée : céphalées et troubles digestifs ne sont habituellement pas signalés.

Si le traitement est de courte durée, les fonctions rénale ou cochléaire ne semblent pas perturbées.

S'il est de longue durée, des troubles rénaux et une atteinte de la huitième paire peuvent apparaître :

— des troubles rénaux, se manifestant par une cylindrurie, une albuminurie, une hématurie ou une augmentation de l'urée sanguine plus rarement ;

— une atteinte de la huitième paire, se manifestant par une baisse de l'acuité auditive tant subjective qu'objective.

Les signes d'intolérance apparaissent surtout chez des sujets âgés au fonctionnement rénal insuffisant ou ayant déjà reçu des doses importantes de *Streptomycine.*

V. - TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

Le Professeur Brouet et ses collaborateurs expérimentent sur la souris et le cobaye l'effet thérapeutique de la *Kanamycine* et le comparent à celui des antibiotiques usuels.

Les résultats montrent :

— que la *Streptomycine* et la *Kanamycine* ont une activité notablement inférieure à celle de l'*Isoniazide ;*

— que la *Kanamycine* est légèrement moins active que la *Streptomycine* à doses équivalentes ;

— que l'activité de la *Kanamycine* et de la *Streptomycine* est proportionnelle à la dose administrée.

ÉTUDE CLINIQUE

Notre étude porte sur 29 sujets atteints de tuberculose pulmonaire.

Chez 25 malades, la *Kanamycine* a été administrée en injections intra-musculaires :

— dans 24 cas, il s'est agi du traitement de fond de la tuberculose pulmonaire ;

— dans 2 cas, elle a été utilisée comme couverture antibiotique, en chirurgie pulmonaire.

Chez 4 malades, la *Kanamycine* a été administrée sous forme d'aérosols, dans le traitement des dilatations ou des surinfections bronchiques.

TRAITEMENT DE FOND
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Les indications :

Dans la grande majorité des cas, les bacilles étaient résistants d'une manière totale ou subtotale à la *Streptomycine* et parfois, également, à l'*Isoniazide*.

Chez certains malades, beaucoup plus rares, les bacilles présentaient *in vitro* une nette sensibilité à ces antibacillaires ; cependant, les progrès tant radiologiques que bactériologiques étaient inexistants.

D'autres malades, au foie souvent atteint d'un état cirrhotique ou pré-cirrhotique, accusaient une saturation digestive aux antibacillaires usuels et en particulier à l'*Ethionamide*.

Plus rarement, il s'agissait d'une intolérance nerveuse à la *Streptomycine* (céphalées).

Les sujets traités étaient en général porteurs de lésions bilatérales, poly-excavées, évoluant le plus souvent depuis de nombreuses années. Dans quelques cas cependant, les lésions étaient relativement récentes, mais particulièrement étendues et résistantes à la *Streptomycine*.

Mode de traitement :

La posologie a été assez variable.

— Chez 11 malades, la *Kanamycine* a été administrée à raison de 1 g par jour, réparti en deux injections intramusculaires profondes de 0,50 g durant une semaine, 15 jours ou un mois ; par la suite, ils n'ont reçu qu'une seule injection quotidienne de 0,50 g.

— 5 malades ont reçu 1 g par jour durant des périodes comprises entre un et trois mois.

— 1 malade a reçu 1 g par jour durant 8 mois.

— 4 malades ont reçu 1 g tous les deux jours.

— Chez 3 malades, la dose quotidienne a été de 0,50 g par jour, dès le début du traitement.

Les associations :

— 9 fois la *Kanamycine* a été associée à l'*I.N.H.* et au *P.A.S.* (*I.V.* ou *per os*).

— 4 fois à l'*I.N.H.*

— 4 fois au *P.A.S.* (*I.V.* ou *per os*).

— 4 fois à l'*Ethionamide*.

— 2 fois au *Diatox*.

— 1 seule fois la *Kanamycine* a été utilisée sans aucune association.

— 4 malades avaient un pneumopéritoine qui a été régulièrement entretenu.

Surveillance du traitement :

Etant données la voie d'élimination rénale de la *Kanamycine* et les conséquences toxiques d'un surdosage sanguin sur la VIII[e] paire cranienne, les fonctions rénales ont été surveillées de très près pour éviter un effet cumulatif du produit (recherche d'albumine et des cylindres granuleux dans les urines, azotémie).

Dans le but d'objectiver toute atteinte auditive, les audiogrammes ont été pratiqués aussi fréquemment que possible. Cependant ils n'ont pu être réalisés chez une partie de nos malades ; le Sanatorium est en effet dépourvu de l'instrumentation nécessaire à de tels examens et d'autre part l'état de santé de certains malades traités ne permettait pas un transport à la ville la plus proche. En conséquence, nous avons dû nous contenter souvent de données subjectives dont la moindre valeur n'échappe pas.

Des hémogrammes ont été pratiqués afin de mettre en évidence toute modification sanguine et en particulier l'éosinophilie signalée par certains auteurs.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 (due à l'obligeance du Dr Boyer).

M. A... F..., 52 ans, chauffeur routier.

Découverte en mars 1959 d'une tuberculose pulmonaire bacillifère étendue dont les premiers symptômes remontent au mois d'avril 1958. Sujet éthylique présentant des antécédents de bronchite chronique.

Il s'agit de lésions bilatérales ulcéro-caséeuses, extensives, de la quasi-totalité de la plage gauche et du lobe supérieur droit.

Le malade est soumis à domicile et de façon très irrégulière à un traitement triple associé.

En mars 1960 : hospitalisation puis admission au Sanatorium de Roquefraîche.

— A la radiographie : persistance de lésions très importantes à nette prédominance gauche.

— Bacilloscopies fortement positives.

— Vitesse de sédimentation à 40 - 86.

— Etat général médiocre avec température à 39°. Signes fonctionnels pulmonaires intenses.

Un antibiogramme montre une résistance subtotale à la *S.M.Y.*, une nette sensibilité à l'*I.N.H.* et au *P.A.S.*

On décide d'instituer un traitement par la *Kanamycine* (1 g par jour en deux fois) en association avec l'*Isoniazide* et le *P.A.S.* I.V.

— L'albumine et les cylindres sont absents dans les urines.

— Le taux d'urée est normal.

— Hémogramme normal.

— Audiogramme non pratiqué.

A la fin du mois de juin, le malade a reçu 58 g de *Kanamycine :*

— On note un très bon nettoyage radiologique au niveau des deux plages.

— Les bacilloscopies sont toujours positives mais le nombre des B.K. par champ a nettement diminué.

— La vitesse de sédimentation reste élevée : 37-80.

— L'état général s'est considérablement amélioré avec prise de poids de 4,500 kg. Après une semaine de traitement, la température est devenue normale ; elle a cependant subi deux clochers isolés à 40° sous la dépendance directe d'un paludisme ancien, réveillé et confirmé par l'étude histologique des éléments sanguins.

— La toux, l'expectoration et la dyspnée ont été favorablement influencées.

— Absence d'albumine et de cylindres granuleux ; taux d'urée normal.

— Hémogramme normal.

— Le malade n'a jamais présenté de signes subjectifs pouvant témoigner d'une intolérance cochléaire ou vestibulaire.

En résumé : Amélioration radiologique spectaculaire.
Bon résultat clinique.

OBSERVATION N° 2.

M. A... J..., 54 ans, pâtissier.

Tuberculose pulmonaire à type d'infiltrat nodulaire du sommet gauche, découverte en 1944. B.K. : 0.

Repos durant trois ans et stabilisation.

En juin 1949 : rechute *in situ ;* cultures positives. Après tentative infructueuse de pneumothorax gauche, traitement à domicile par *P.A.S.* I.V. et sels d'or.

En avril 1951 : admission au Sanatorium de Roquefraîche. A la radiographie, bilatéralisation ; à gauche : volumineuse cavité apicale ; à droite : existence de nodules sous-claviculaires. B.K. +. Traité par *S.M.Y.* et *P.A.S.* I.V.

En juin 1951 : premier temps d'une thoracoplastie gauche de 7 côtes dont le deuxième temps sera suivi d'un épanchement liquidien ponctionné durant un an. Présence d'une fistule pariéto-pleuro-bronchique gauche avec trajet suppuré.

En novembre 1953 : l'image radiologique est satisfaisante.

En mai 1958 : apparition d'un infiltrat micro-nodulaire de la base droite. B.K. +. Traité par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *Parapectan*. Un an plus tard, les lésions sont peu modifiées ; les bacilloscopies sont toujours positives. Traitement par la *Cyclosérine* interrompu quelques mois plus tard pour céphalées et troubles de la vue.

En février 1960, on envisage un traitement par la *Kanamycine* en association avec l'*Ethionamide*.

On fait un bilan :

— Mauvais état général avec asthénie marquée ; expectoration abondante et purulente ; dyspnée très prononcée.

— A la radiographie : fente résiduelle gauche sous thoracoplastie ; images d'allure non évolutive du côté droit.

— La vitesse de sédimentation est cependant très élevée : 90-110.

— Les recherches de B.K. sont constamment positives à la culture.

— Absence d'albumine et de cylindres dans les urines. Azotémie à 0,41 g.

— A l'hémogramme : présence de 3 éosinophiles %.

— Audiogramme non pratiqué.

La *Kanamycine* est administrée à raison de 0,50 gramme par jour.

Dans le courant du mois de mai, le malade présente des troubles digestifs importants : diarrhée, vomissements et anorexie ; perte de poids de 5 kg. On décide de suspendre l'*Ethionamide* tout en continuant les injections de *Kanamycine* à laquelle est associé le *Diatox*. En quelques jours, les manifestations précédentes disparaissent ; elles ne réapparaîtront plus par la suite.

En septembre 1960, M. A... a reçu 110 grammes de *Kanamycine*.

— La courbe pondérale a augmenté de 2 kg depuis l'arrêt de l'*Ethionamide*, l'appétit est excellent ; l'état des forces est nettement amélioré. La dyspnée est très allégée.

— L'image pulmonaire paraît stabilisée.

— La vitesse de sédimentation a diminué : 30-58.

Néanmoins :

— Les cultures sont toujours positives.

— L'expectoration est toujours aussi purulente et abondante (200 cm^3).

Le 20 septembre, on décide d'associer aux injections I.M. un traitement local par aérosols de *Kanamycine* (250 mg matin et soir).

— La courbe d'expectoration diminue d'abord de moitié ; cependant, après trente jours d'aérosols elle se trouve très augmentée. On suspend les séances.

Le 20 novembre, le malade a reçu 136 g de *Kanamycine* I.M.

— La prise de poids depuis le mois de mai s'élève à 3,500 kg ; la dyspnée a continué à s'améliorer ; l'expectoration est moins épaisse et son volume est descendu à 80 cm^3 depuis l'arrêt des aérosols.

— L'image pulmonaire est satisfaisante.

— Vitesse de sédimentation à 23-50.

— Les cultures demeurent positives malgré la dose importante de *Kanamycine* reçue.

— Bonne tolérance rénale : absence d'albumine et de cylindres. Azotémie à 0,39 g.

— L'hémogramme montre une légère éosinophilie qui a augmenté de 1 élément par rapport à l'examen initial.

— Après 83 grammes de *Kanamycine*, il nous a été possible de faire pratiquer un audiogramme : il a montré au niveau de l'oreille gauche une baisse importante de l'acuité auditive sur les fréquences élevées ; l'oreille droite n'a donné aucune réponse. Notons que ce malade a reçu une quantité très importante de *S.M.Y.* (2 kg) et qu'il avait signalé sous *S.M.Y.* des troubles subjectifs non constatés sous *Kanamycinothérapie*. De plus, remarquons l'existence d'une otite chronique au niveau de l'oreille droite.

Après une dose supplémentaire de 53 g de *Kanamycine*, l'audiogramme a montré une courbe inchangée à gauche. A notre grand étonnement, nous avons constaté une récupération importante au niveau de l'oreille droite avec audition quasi-normale sur les basses fréquences.

En résumé : Bons résultats biologique et clinique.

OBSERVATION N° 3 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. B... J..., 50 ans, ouvrier agricole.

Découverte en mai 1959 d'une tuberculose pulmonaire bilatérale très étendue, chez un sujet éthylique, gros fumeur, avec antécédents de bronchite chronique.

Amaigrissement important, anorexie totale, état fébrile et signes fonctionnels marqués. B.K. + + +.

La radiographie montre une forme ulcéro-nodulaire extensive à nette prédominance droite avec gros évidement au niveau du lobe supérieur droit. Le malade est hospitalisé et soumis à un traitement par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V.

En août 1960, admission au Sanatorium de Roquefraîche et reprise du traitement précédent. Toutefois la *S.M.Y.* devra être assez rapidement interrompue pour intolérance hépatique due à l'existence d'une cirrhose éthylique.

En septembre 1960, M. B... a reçu depuis le début de sa maladie 95 g de *S.M.Y.*, 55 g d'*I.N.H.* et 70 flacons de *P.A.S.* I.V. On décide d'instituer un traitement par la *Kanamycine* en association avec l'*I.N.H.* et le *P.A.S.* I.V.

Au préalable, on fait un bilan général de l'état du malade :

— Absence d'albuminurie et de cylindrurie. Azotémie à 0,38 g.

— Un audiogramme révèle une hypoacousie : de transmission au niveau de l'oreille droite, mixte au niveau de l'oreille gauche.

— Un hémogramme est normal.

— Vitesse de sédimentation à 91 à la 1re heure et 125 à la 2e heure.

— Bacilloscopies positives.

— La radiographie montre à droite l'existence d'une volumineuse cavité au niveau du sommet avec nombreuses ulcérations sous-jacentes et infiltration macronodulaire de la base. Les lésions gauches sont discrètes, de localisation apicale et juxta-scissurale.

— L'état général est passablement altéré.

— Toux et expectoration réduites mais dyspnée continue et prononcée.

Le traitement commence le 6 septembre : 1 g de *Kanamycine* par jour durant une semaine, puis 0,50 g par jour.

Notons qu'un pneumopéritoine sera créé en cours de traitement et régulièrement entretenu par la suite.

Le 3 décembre, le malade a reçu : 43 g de *Kanamycine*. Nous constatons les résultats suivants :

— Prise de poids de 5 kg. La dyspnée est devenue intermittente ; la toux et l'expectoration sont rares.

Nous avons noté dès le début du traitement une poussée fébrile à 38°,5, qui a rapidement cédé aux antihistaminiques et qui n'a pas nécessité l'arrêt du traitement ; par la suite, la température s'est stabilisée à 37° - 37°,5.

— La vitesse de sédimentation est passée à 62 à la 1re heure et 90 à la 2e heure.

— Les bacilloscopies sont demeurées positives.

— Nette amélioration radiologique : à droite, diminution de volume de la grosse cavité et nettoyage particulièrement évident dans la région médio-pulmonaire ; du côté gauche, les lésions ont également régressé.

— Absence d'albumine et de cylindres. Azotémie à 0,35 g.

La courbe audiométrique est sensiblement identique à celle du début. On note toutefois un gain de 10 décibels à gauche sur les fréquences 2.048.

— Hémogramme normal.

En résumé : Très bons résultats radiologique et clinique.
Amélioration de la vitesse de sédimentation.

OBSERVATION N° 4 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. B... M..., 51 ans, docker.

Découverte en 1956 d'une tuberculose pulmonaire bilatérale chez un sujet porteur depuis deux ans d'une laryngite tuberculeuse confirmée par biopsie. Infiltration bi-apicale non homogène à prédominance gauche ; importante atteinte de l'état général avec symptômes fonctionnels pulmonaires intenses. Bacilloscopies positives. Antécédents éthyliques particulièrement prononcés.

Après hospitalisation, le malade est soumis à un traitement triple associé ; cependant il quitte très rapidement l'hôpital, contre avis médical, et reprend son travail de docker.

En juillet 1957 : asthénie très marquée ; présence à la radiographie de lésions poly-excavées ; bacilloscopies positives.

Nouvelle hospitalisation et traitement par *S.M.Y.* et *P.A.S.* I.V. durant cinq mois ; légère amélioration radiologique à la sortie.

Par la suite, nombreux séjours dans divers établissements d'où il sortira toujours sans attendre une amélioration réelle. Traitement antibacillaire très irrégulier et des plus fantaisistes.

En septembre 1960, M. B... est admis au Sanatorium de Roquefraîche :

— La radiographie montre une aggravation bilatérale récente : extension des cavités apicales avec densification du parenchyme péri-cavitaire ; présence d'opacités nodulaires floues, disséminées sur une grande étendue de la plage pulmonaire droite. Emphysème associé.

— Etat général médiocre. Signes fonctionnels importants : dyspnée d'effort et de décubitus ; expectoration purulente, abondante.

— Recherches de bacilles positives à l'examen direct.

— Vitesse de sédimentation à 42 - 70.

Un antibiogramme révèle une résistance quasi-totale à la *S.M.Y.* et la persistance d'une sensibilité à l'*I.N.H.* et au *P.A.S.*

Le malade a déjà reçu : 730 g de *S.M.Y.*, 65 g d'*I.N.H.*, 170 flacons de *P.A.S.* et 10 g de *Cyclosérine* (interrompue pour excitation, céphalées, vertiges).

On décide d'instituer un traitement par la *Kanamycine*, associée à l'*I.N.H.* et au *Parapectan.*

— Absence d'albumine et de cylindres ; azotémie à 0,28 g.

— Hémogramme normal.

— L'audiogramme montre une baisse de l'acuité auditive sur les fréquences 8.192, surtout marquée du côté droit (50 décibels).

Le traitement débute le 5 septembre : 1 g de *Kanamycine* par jour durant douze jours (2 injections de 0,50 g), puis 0,50 g par jour.

Le 5 décembre, la dose de *Kanamycine* reçue s'élève à 44 g.

— Amélioration radiologique avec rétraction des lésions cavitaires des sommets ; bon nettoyage des images infiltratives droites.

— L'état général est nettement meilleur ; prise de poids de 4,500 kg ; reprise progressive et continue de l'appétit. La toux et l'expectoration ont disparu ; la dyspnée est nulle au repos, légère à l'effort.

— Bacilloscopies toujours positives.

— La vitesse de sédimentation reste inchangée à la 1re heure, elle a subi une élévation de 10 mm à la 2e heure.

— Bonne tolérance rénale : absence d'albumine et de cylindres ; azotémie à 0,30 g.

— Hémogramme non modifié.

— Le malade a présenté des bourdonnements d'oreilles après 40 g de *Kanamycine*. L'audiogramme a montré une chute bilatérale de 20 décibels sur les fréquences 8.192 ; sur toutes les autres fréquences, la courbe est restée inchangée.

Néanmoins, après arrêt provisoire, le traitement a pu être repris.

En résumé : Bon résultat sur les plans radiologique et clinique.

OBSERVATION N° 5.

M. B... J..., 60 ans, agriculteur.

Découverte, en février 1956, d'une opacité du sommet droit, sans atteinte notable de l'état général, chez un éthylique ayant présenté une pleurésie séro-fibrineuse droite en 1944.

Aucun traitement n'est suivi.

En avril 1958 : amaigrissement important ; température à 39° et toux quinteuse persistante. La radiographie révèle une infiltration ulcéro-fibreuse du lobe supérieur droit. B.K. +. Traitement par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *Cortancyl* suivi d'une manière très irrégulière.

En mars 1959, bref séjour en milieu hospitalier et peu de temps après, admission au Sanatorium de Roquefraîche. Traitement par *Cyclosérine* et *P.A.S.* I.V. Cependant, quelques mois plus tard, on note une aggravation de la tuberculose, sous traitement ; l'*Ethionamide* est alors associée à la thérapeutique précédente. Toutefois, l'existence de troubles nerveux centraux et d'autre part la présence d'une cirrhose éthylique sévère, imposeront quelques mois plus tard l'arrêt de ces antibacillaires.

En juin 1960 :

— La radiographie montre l'existence d'une volumineuse cavité apicale droite.

— Anorexie totale, asthénie marquée ; la température oscille autour de 38° ; les signes fonctionnels pulmonaires sont importants avec toux émétisante.

— Bacilloscopies positives.

— Vitesse de sédimentation à 58-61.

Le malade a déjà reçu : 180 g de *S.M.Y.*, 90 g d'*I.N.H.*, 154 flacons de *P.A.S.*, 60 g d'*Ethionamide* et 120 g de *Cyclosérine*. On décide d'entreprendre un traitement par la *Kanamycine* en association avec le *Chaulmosulfoniazide* et le *Diatox*.

— Absence d'albumine et de cylindres dans les urines ; azotémie à 0,28 g.

— Hémogramme normal.

— Audiogramme non pratiqué.

Le traitement commence le 1er juin. Le malade reçoit 1 g de *Kanamycine* tous les deux jours, en deux injections de 0,50 g durant deux mois, puis seulement 0,50 g tous les deux jours.

Après 76 g de *Kanamycine*, nous avons constaté le résultat suivant :

— Amélioration radiologique avec diminution de calibre de la caverne du sommet droit et attraction de la trachée.

— Net regain des forces et de l'appétit malgré une perte de poids de 1 kg : la température s'est maintenue à 36°,9 - 37°,5 après une dose de 15 g de *Kanamycine ;* la toux est très atténuée et l'expectoration est réduite à quelques crachats matinaux.

— Les bacilloscopies demeurent positives.

— Vitesse de sédimentation à 41 - 80.

— Ni albuminurie, ni cylindrurie. Azotémie à 0,33 g.

— Hémogramme normal.

— Le malade n'a jamais signalé de troubles auditifs. Après 65 g de *Kanamycine* nous avons pu faire pratiquer un audiogramme qui a montré une audition normale sur les basses et moyennes fréquences, un handicap de 40 décibels sur les fréquences 8.192.

En résumé : Bon résultat radiologique et nette amélioration clinique malgré une légère baisse de la courbe pondérale.

OBSERVATION N° 6 (due à l'obligeance du Dr Chemin-Roche).

M. C... V..., 64 ans, maçon.

Tuberculose pulmonaire découverte en octobre 1955 après fléchissement de l'état général, température et apparition de symptômes fonctionnels pulmonaires importants. Lobite supérieure droite ulcérée avec aspect de tramite silicotique au niveau des deux plages. B.K. : 0.

Traité dans un hôpital puis en Sanatorium par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V. Après tentative infructueuse de pneumothorax droit, création, en septembre 1956,

d'un pneumopéritoine régulièrement entretenu durant huit mois. Amélioration progressive de l'image radiologique et stabilisation obtenue en avril 1957.

En juin 1960 : rechute et admission au Sanatorium de Roquefraîche.

— Lésions tuberculeuses unilatérales droites, poly-excavées prédominant au niveau du lobe supérieur. B.K. +. Reprise d'un traitement triple associé.

En juillet, le malade accuse des céphalées violentes, en rapport avec les injections de *S.M.Y.* et nécessitant l'interruption de cet antibacillaire.

On décide d'entreprendre un traitement par la *Kanamycine*.

— Les recherches de B.K. sont positives à l'homogénéisation sur liquide de tubage.

— La vitesse de sédimentation est à 35 - 72.

— L'état général est mauvais avec anorexie. Dyspnée assez prononcée, toux et expectoration minimes.

— Absence d'albumine et de cylindres. Azotémie à 0,29 g.

— Hémogramme normal.

— Audiogramme non pratiqué.

M. C... a reçu depuis le début de sa maladie : 395 g de *S.M.Y.*, 128 g d'*I.N.H.*, 85 flacons de *P.A.S.* I.V.

Le traitement débute le 3 août 1960 (deux injections de 0,50 g de *Kanamycine* par jour). La *Kanamycine* est associée à l'*I.N.H.* et au *P.A.S.* I.V.

Le 12 septembre, le malade a reçu 36 grammes de *Kanamycine*.

— La radiographie montre une légère diminution de volume des cavités apicales droites, ainsi qu'une nette régression de la congestion péri-cavitaire.

— Les bacilloscopies sont toujours positives.

— La vitesse de sédimentation est à 30 - 60.

— Nette amélioration clinique avec un poids en augmentation de 3 kg. Reprise progressive de l'appétit et des forces. Dyspnée atténuée.

— Absence d'albumine et de cylindres dans les urines.

Nous n'avons pu pratiquer les autres examens de contrôle, car le malade a quitté le Sanatorium pour des raisons familiales.

— Sur le plan auditif, la tolérance paraît avoir été bonne ; aucun trouble subjectif, cochléaire ou vestibulaire, n'a été accusé par le malade.

En résumé : Améliorations radiologique et clinique malgré la faible dose reçue.

OBSERVATION N° 7 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. C... R..., 48 ans, ouvrier d'usine.

Infiltrat ulcéré, partiel du lobe supérieur gauche, dépisté en décembre 1952 lors d'une visite systématique. B.K. +. Traité par *S.M.Y.* et *I.N.H.*

Création en mars 1953 d'un pneumothorax gauche, ayant nécessité deux mois plus tard la section d'une large bride antérieure ; entretenu durant deux ans. Bon collapsus.

En janvier 1954 : bilatéralisation des lésions. Apparition à droite d'un infiltrat fibro-nodulaire de la base et d'une petite opacité non homogène sous-claviculaire. B.K. +. Traitement par *S.M.Y.*, *I.N.H.*, *P.A.S* I.V. fréquemment interrompu pour intolérance digestive (vomissements, diarrhée, douleurs épigastriques).

En octobre 1955 : image droite nettement améliorée ; image gauche cicatricielle.

En novembre 1959 : réactivation des lésions droites. B.K. +. Traitement par *S.M.Y.* et *I.N.H.*

En janvier 1960 : admission au Sanatorium de Roquefraîche. B.K. +. Reprise d'un traitement triple au vu d'un antibiogramme.

En juillet 1960 :

— Les progrès radiologiques sont nets ; les lésions sont réduites à de petites images linéaires d'apparence non évolutive.

— Les recherches de B.K. demeurent cependant positives à l'examen direct.

On décide d'entreprendre un traitement par la *Kanamycine* dans le but de négativer l'expectoration.

Notons que :

— La vitesse de sédimentation est à 11 - 30.

— L'état général est moyen et les signes fonctionnels pulmonaires inexistants.
— Absence d'albumine et de cylindres. Azotémie à 0,26 g.
— L'hémogramme montre une éosinophilie à 6 éléments.
— A l'audiogramme : baisse importante de l'acuité auditive sur les fréquences élevées.

Traitement commencé le 8 septembre : 1 g de *Kanamycine* par jour durant 17 jours, puis 0,50 g par jour ; en association avec l'*I.N.H.* et le *Parapectan*.

Après une semaine de traitement, le malade accuse une perte d'appétit, un état nauséeux et une constipation. Ces troubles cèdent aux médications symptomatiques mais reprennent à partir du 15e jour du traitement et s'accompagnent d'une lassitude générale avec sensations vertigineuses (Romberg +).

Le 17e jour : on ramène la *Kanamycine* à une seule injection de 0,50 g par jour sans modifier la posologie du *Parapectan* et de *l'I.N.H.* ; il ne s'ensuit aucune amélioration de l'état du malade.

Le 17 octobre (40e jour du traitement), les troubles se sont accentués ; on interrompt l'administration des trois antibacillaires.

— L'anorexie est totale avec vomissements post-prandiaux fréquents ; la perte de poids est de 1,800 kg. Asthénie marquée.

Notons que deux jours après arrêt du traitement, l'état digestif est redevenu normal ; l'appétit et l'état des forces se sont progressivement améliorés. Après cure de désintoxication médicamenteuse ayant duré vingt jours, tentative de reprise de l'*I.N.H.* et du *Parapectan*, mais réapparition immédiate des troubles précédents et nouvel arrêt du traitement au bout d'une semaine.

Le malade a reçu 28 g de *Kanamycine :*

— L'image radiologique est restée satisfaisante.
— Les bacilloscopies sont faiblement positives à l'examen direct. Signalons qu'un mois plus tard, elles deviendront négatives à l'homogénéisation sur liquide de tubage après avoir été constamment positives depuis plus d'un an ; la culture est toujours positive.
— La vitesse de sédimentation est à 15 - 36.
— L'albumine et les cylindres sont absents dans les urines. Azotémie à 0,31 g.
— L'hémogramme montre une éosinophilie à 9 éléments qui est passée à 7 éléments après arrêt du traitement.
— Après 25 g de *Kanamycine*, le sujet a présenté des bourdonnements d'oreilles. L'examen audiométrique a montré une baisse bilatérale de la fonction auditive, particulièrement évidente sur les fréquences 4.096 où la perte est de 25 décibels pour l'oreille droite et de 15 décibels pour l'oreille gauche.

En résumé : Amélioration partielle sur le plan bactériologique.

OBSERVATION N° 8.

M. C... V..., 62 ans, électricien.

Tuberculose pulmonaire, bacillifère, découverte en juin 1949 après épisode hémoptoïque, chez un sujet gastrectomisé pour ulcère en 1944. Opacité non homogène du sommet gauche.

Après tentative infructueuse de pneumothorax, création, en août 1949, d'un extra-pleural gauche entretenu durant deux ans. En février 1952 : stabilisation et reprise du travail.

Six ans plus tard, présence à la radiographie d'une volumineuse cavité apicale droite, qui sera peu influencée par un traitement triple associé d'une durée de un an.

Thoracoplastie droite de 6 côtes en octobre 1956.

En janvier 1957 : réactivation des lésions et admission au Sanatorium de Roquefraîche ; cependant des troubles digestifs particulièrement tenaces vont gêner la poursuite de la thérapeutique antibacillaire.

En avril 1958 : image pulmonaire inchangée, bacilloscopies toujours positives ; après antibiogramme, reprise d'un traitement triple mais arrêt précoce de la *S.M.Y.* pour vertiges et troubles auditifs.

On octobre 1959 : traitement par l'*Ethionamide* puis par la *Cyclosérine*, interrompu quelque temps après pour excitation et bourdonnements d'oreilles.

En février 1960, le malade a reçu : 350 g de *S.M.Y.*, 450 g d'*I.N.H.*, 100 flacons de *P.A.S.*, 40 g de *Cyclosérine* et 110 g d'*Ethionamide*. On décide de mettre en œuvre un traitement associant la *Kanamycine* et l'*Ethionamide*.

— La radiographie montre l'existence, sous la thoracoplastie, d'une image cavitaire allongée à bords congestifs, avec lésions nodulaires sous-jacentes ; de plus, infiltration para-hilaire et basale droite. A gauche : grisaille de la moitié supérieure de la plage et séquelles d'extra-pleural.

— Bacilloscopies le plus souvent positives ; cultures constamment positives.

— Vitesse de sédimentation à 20 - 40.

— Etat général médiocre avec température irrégulière et symptômes fonctionnels importants.

— Absence d'albumine et de cylindres dans les urines.

— Azotémie normale.

— Hémogramme sensiblement normal.

— Audiogramme non pratiqué.

Le malade reçoit 1 g de *Kanamycine* tous les deux jours, à raison de deux injections de 0,50 g.

Après 95 jours de traitement, la dose de *Kanamycine* reçue s'élève à 46 g.

— Amélioration radiologique : les parois de la fente cavitaire ont perdu leur aspect congestif ; aspect fibreux du parenchyme sous-cavitaire, régression de l'infiltration para-hilaire droite. A gauche, on note un certain nettoyage dans la région apicale.

— Négativation de l'expectoration (deux cultures successives sont négatives).

— Vitesse de sédimentation peu modifiée : 16 - 40.

— Absence de prise pondérale mais amélioration de l'état général avec reprise progressive des forces et normalisation d'une courbe thermique instable depuis fort longtemps. Le volume de l'expectoration a diminué, sa purulence également. Cependant, persistance de la toux et d'une dyspnée assez prononcée (en partie d'ailleurs, d'origine cardiaque).

— Le malade n'a pas signalé de troubles auditifs (troubles précédemment signalés sous *S.M.Y.* et *Cyclosérine*).

— Absence de cylindres granuleux et d'hématies dans les urines, mais présence d'albumine à l'état de traces. Azotémie normale.

— Hémogramme non modifié.

En résumé : Bons résultats bactériologique et radiologique.
Amélioration clinique moyenne.

N.B. — Signalons que trois mois après arrêt du traitement, le malade a présenté une évolution radiologique du côté droit avec vitesse de sédimentation très accélérée. Cet épisode évolutif, survenu à la suite de nouveaux désordres digestifs, a motivé la reprise d'un traitement par la *Kanamycine*. Malheureusement M. C... a quitté prématurément le sanatorium, sans que nous ayons pu apprécier l'efficacité de ce deuxième traitement.

OBSERVATION N° 9 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. C... L..., 32 ans, cimentier.

Tuberculose pulmonaire à type d'infiltrat du sommet gauche, découverte en 1947 à la suite d'une hémoptysie abondante. Nette amélioration après séjour d'un an en sanatorium.

En novembre 1948, nouvelle hémoptysie et bilatéralisation.

En avril 1949, création d'un pneumothorax gauche et deux mois plus tard, création d'un deuxième pneumothorax du côté droit ; tous deux régulièrement entretenus durant cinq ans.

En août 1953, présence à la radiographie d'une cavité apicale gauche. Un extra-pleural gauche est réalisé et régulièrement insufflé jusqu'en janvier 1957 ; collapsus satisfaisant.

En février 1958, réactivation radiologique des lésions droites. B.K. +. Traitement par *S.M.Y.*, *I.N.H.*, *P.A.S.* I.V., puis par *Cyclosérine* précocement interrompue pour troubles nerveux.

En juin 1958, admission pour un troisième séjour à Roquefraîche. Présence de nombreuses cavités au niveau du lobe supérieur droit. Reprise d'un traitement triple et création en septembre 1958 d'un pneumopéritoine.

En mai 1959, absence totale d'amélioration radiologique. Nouvel essai infructueux de la *Cyclosérine*, puis traitement par l'*Ethionamide*.

En mai 1960, le malade a déjà reçu 455 g de *S.M.Y.*, 275 g d'*I.N.H.*, 230 flacons de *P.A.S.*, 55 g de *Cyclosérine*, 63 g d'*Ethionamide*.

L'image radiologique est inchangée depuis fort longtemps ; présence de multiples cavités étagées, sus et sous-claviculaires ; séquelles pleurales importantes du côté gauche.

On décide d'instituer un traitement par la *Kanamycine*, en association avec l'*Ethionamide*. Le pneumopéritoine sera régulièrement entretenu.

Notons que :

— Les bacilloscopies sont fortement positives après homogénéisation sur liquide de tubage.

— La vitesse de sédimentation est à 50 - 62.

— L'état général est moyennement conservé. Signes fonctionnels peu marqués.

— L'albumine et les cylindres sont absents dans les urines. L'azotémie est à 0,30 g.

— L'hémogramme est normal.

— Audiogramme non pratiqué en début de traitement.

Traitement commencé le 7 avril 1960 : la *Kanamycine* est administrée à raison de 1 g par jour en deux injections.

Dans le courant du mois d'août, le malade présente des troubles digestifs (anorexie, état nauséeux, diarrhée) et une baisse de poids. Nous supprimons l'*Ethionamide*, l'état digestif se normalise en quinze jours.

Le 14 novembre, la dose de *Kanamycine* reçue s'élève à 191 g.

— Les images radiologiques n'ont été que faiblement influencées par le traitement.

— Les bacilloscopies sont toujours positives. (Le nombre de B.K. par champ est toutefois très diminué.)

— La vitesse de sédimentation est à 30 - 64.

— Le poids a diminué de 1,300 kg par rapport au poids initial ; on note cependant une reprise de 1,200 kg depuis l'arrêt de l'*Ethionamide* ainsi qu'un net regain d'appétit.

— Bonne tolérance rénale : absence d'albumine et de cylindres pendant toute la durée du traitement. Azotémie à 0,35 g.

— Hémogramme inchangé.

— Un audiogramme a pu être pratiqué après une dose de 120 g de *Kanamycine* ; il a montré un audition strictement normale sur toutes les fréquences, excepté sur les fréquences 8.192 où le handicap est de 50 % pour les deux oreilles.

Notons que ce malade n'a accusé aucun trouble subjectif et que, d'autre part, la dose de *S.M.Y.* antérieurement reçue s'élève à 455 g.

En novembre, trois interventions successives sont prévues (libération de la base gauche, décortication gauche et thoracoplastie droite) ; soucieux d'éviter à ce sujet fragile les fatigues d'un voyage assez pénible, nous n'avons pu faire pratiquer d'audiogramme. Après administration d'une dose de *Kanamycine* supérieure de 134 g à celle correspondant au premier audiogramme et une dose totale de 254 g, le sujet a brusquement signalé des sifflements auriculaires. L'examen audiométrique a mis en évidence une importante chute de l'acuité auditive sur les fréquences aiguës ; cette baisse est particulièrement nette à gauche où les sons ne sont plus perçus sur les fréquences 8.192 à des intensités de 100 décibels ; sur les fréquences 4.096, l'audition nécessite des intensités de 95 décibels. Cependant, sur les basses et moyennes fréquences, les facultés auditives n'ont pas été atteintes ; le malade n'a d'ailleurs pas constaté d'hypoacousie.

En résumé : Résultat bactériologique partiel.
Amélioration biologique.

OBSERVATION N° 10 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. E... L..., 60 ans, soudeur.

Tuberculose pulmonaire découverte en septembre 1951 par dépistage systématique. Il s'agit d'une opacité non homogène du sommet gauche. Bacilloscopies positives.

Asthénie et amaigrissement de 10 kg dans les antécédents immédiats.

Pleurésie séro-fibrineuse gauche en 1943.

Terrain éthylique.

Le malade est hospitalisé et traité par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *B.P.A.S.*

Deux ans plus tard, stabilisation radiologique et négativation de l'expectoration. Reprise du travail.

En novembre 1955 : rechute survenue après épisode grippal. Bilatéralisation avec infiltration ulcéro-nodulaire récente du sommet droit et réactivation des lésions apicales gauches. Bacilloscopies positives.

Traitement en milieu hospitalier et reprise du travail un an plus tard.

En juin 1958 : apparition d'une asthénie fébrile avec dyspnée importante et nouvelle aggravation radiologique. Recherches de B.K. négatives.

En novembre 1958 : M. E... est admis au Sanatorium de Roquefraîche. Traitement par *S.M.Y.* et *I.N.H.*

En septembre 1960, les progrès radiologiques sont peu convaincants malgré la longue durée de la thérapeutique antibacillaire. D'autre part, le malade présente des céphalées importantes qui paraissent en relation avec les injections de *Streptomycine*.

On envisage alors d'instituer un traitement par la *Kanamycine*, associée à l'*Isoniazide*.

Depuis le début de sa maladie, M. E... a reçu : 560 g de *S.M.Y.*, 410 g d'*I.N.H.*, 7 kg de *B.P.A.S.*

Un bilan avant traitement nous montre :

— Un état général moyennement altéré avec existence d'une lassitude au niveau des membres inférieurs. Dyspnée très accentuée, expectoration purulente et abondante.

— A la radiographie : présence à gauche d'une lobite supérieure excavée et rétractile avec séquelles pleurales importantes ; à droite : infiltration ulcéro-fibreuse étendue à tout le lobe supérieur. Emphysème des bases.

— Bacilloscopies négatives.

— Vitesse de sédimentation subnormale à 5 - 12.

— Les examens urinaires sont négatifs : absence d'albumine et de cylindres. Azotémie à 0,30 g.

— Formule et numération sanguines normales.

— L'audiogramme montre une baisse de l'acuité auditive, particulièrement marquée pour l'oreille gauche.

La *Kanamycine* est administrée à raison de 1 g par jour pendant 15 jours, puis 0,50 g par jour.

Le 15 décembre 1960, M. E... a reçu 55 g de *Kanamycine*.

— Nous avons constaté une nette reprise des forces et une amélioration de l'appétit. Le poids est resté stationnaire. La dyspnée est moins marquée. L'expectoration est toujours purulente mais son volume a nettement diminué.

— L'image radiologique n'a pas subi de modifications notables.

— Bacilloscopies négatives.

— Vitesse de sédimentation : 2 - 5.

Aucun signe de toxicité n'a été mis en évidence :

— Absence d'albumine et de cylindres. Azotémie à 0,33 g.

— Formule et numération sanguines normales.

— Malgré l'important déficit auditif initial, l'audiogramme reste sensiblement identique pour l'oreille droite. A gauche il montre un gain de 10 décibels sur les fréquences 256 et de 15 décibels sur les fréquences 8.192.

En résumé : Résultat satisfaisant sur les plans clinique et biologique.

OBSERVATION N° 11 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. G... A..., 45 ans, ancien mineur.

Silico-tuberculose bilatérale découverte en octobre 1953 chez un sujet présentant des antécédents de bronchite chronique. Terrain éthylique.

Il s'agit d'une infiltration macro-nodulaire bi-apicale à nette prédominance gauche.

Après traitement par *S.M.Y.* et *P.A.S.* I.V., suivi à domicile durant cinq mois, nette amélioration radiologique et négativation de l'expectoration.

En octobre 1955 : rechute survenue après épisode pulmonaire aigu. Signes fonctionnels importants avec température élevée. B.K. +. Traitement triple associé durant six mois et reprise du travail, avant qu'une stabilisation radiologique ne soit intervenue.

En septembre 1958 : hémoptysie de grande abondance et aggravation considérable des lésions pulmonaires. B.K + + +. Traitement par *Cyclosérine* et *Ethionamide*. Un pneumopéritoine est alors créé, mais abandonné cinq mois plus tard (intolérance digestive).

En novembre 1959, admission au Sanatorium de Roquefraîche.

La radiographie montre des lésions très étendues. A droite : présence de macro-nodules conglomérés à prédominance axillaire ; à gauche : atteinte de la quasi-totalité de la plage pulmonaire avec ulcérations multiples. B.K. +.

Reprise du traitement précédent, mais quelques mois plus tard évolution apicale droite, survenue après épisode grippal.

Sur les indications d'un antibiogramme, traitement par *S.M.Y* et *P.A.S.* I.V. en association avec l'*Ethionamide*.

En juillet 1960, le malade accuse des troubles digestifs avec petites hémorragies intestinales, en relation avec une diverticulose. L'état général du malade s'en trouve d'autant plus altéré ; l'appétit est médiocre, le poids est en baisse. Les signes fonctionnels pulmonaires sont intenses. Depuis deux mois, la température est à 37°,7 - 37°,9.

— Les progrès radiologiques sont très lents.

— Les bacilloscopies sont toujours positives.

— La vitesse de sédimentation est à 20 - 40.

En août on envisage un traitement par la *Kanamycine*, associée au *P.A.S.* I.V.

— La recherche d'albumine est très faiblement positive ; on note la présence de rares cylindres granuleux dans le culot urinaire ; l'azotémie est à 0,40 g.

— Formule et numération sanguines normales.

— Audiogramme peu perturbé.

Le traitement est commencé le 9 avril ; la *Kanamycine* est administrée à raison de deux injections quotidiennes de 0,50 g durant un mois. Par la suite, une seule injection de 0,50 g par jour.

Le 10 décembre, la dose de *Kanamycine* reçue s'élève à 66 g.

— Le poids a augmenté de 1 kg ; l'appétit s'est progressivement amélioré ; la température est revenue à la normale au bout de quinze jours et s'y est maintenue ; la dyspnée est très allégée ; la toux et l'expectoration n'ont été que peu influencées. L'état digestif du malade a bénéficié d'une amélioration incontestable.

— L'image radiologique n'a pas subi de modifications notables.

— Après 30 g de *Kanamycine*, les recherches de B.K. sont devenues négatives aux examens directs ; la culture correspondante restant positive. Après une dose de 45 g, la culture est négative. Notons que les recherches de B.K. étaient positives depuis plus d'un an.

— La vitesse de sédimentation est à 15 à la 1re heure et 35 à la 2e heure.

Le malade paraît avoir bien supporté le traitement :

— L'albumine a été trouvée dans les urines à l'état de traces, à deux reprises successives ; par la suite, elle a spontanément disparu malgré la poursuite du traitement. Des débris de cylindres granuleux ont été signalés à l'occasion de tous les examens de contrôle. L'azotémie a subi très peu de variations ; en fin de traitement, elle est à 0,41 g.

— L'hémogramme est inchangé.

— L'audiogramme montre : au niveau de l'oreille droite une baisse de 10 décibels sur toutes les fréquences ; à gauche, la courbe s'est améliorée avec un gain de 15 décibels sur les fréquences 2.048 et de 10 décibels sur les fréquences 8.192.

En résumé : Bon résultat bactériologique.
Nette amélioration clinique.

OBSERVATION N° 12.

M. G... G..., 57 ans, teinturier.

Tuberculose pulmonaire, bacillifère, découverte en 1953 par examen systématique ; infiltration bi-apicale non homogène.

Signes d'imprégnation tuberculeuse négligés depuis un an.

Traité dans un hôpital, puis en sanatorium par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V.

Deux ans plus tard, l'amélioration radiologique est peu importante. Reprise d'une activité professionnelle.

En mars 1957 : la radiographie montre une extension des lésions. B.K. +. Traitement par *Cyclosérine* et *Diatox*.

Six mois plus tard : bacilloscopies négatives et nette amélioration de l'image pulmonaire.

En juin 1958 : nouvelle évolution radiologique ; présence de lésions ulcéro-nodulaires bilatérales étendues. B.K. +

Le malade est traité par *S.M.Y.* et *I.N.H.* puis par *Viomycine*. Cependant, les progrès radiologiques sont extrêmement lents ; d'autre part, les bacilloscopies demeurent le plus souvent positives.

Au début de l'année 1960 : essai de l'*Ethionamide ;* quatre mois plus tard, arrêt de cet antibacillaire pour anorexie et amaigrissement progressif.

En août 1960 :

— Les lésions pulmonaires sont toujours importantes ; elles n'ont été que peu influencées par les précédentes thérapeutiques.

— Les bacilloscopies sont le plus souvent positives ; les cultures le sont constamment.

— La vitesse de sédimentation est à 10 - 27.

— L'état général est relativement bon ; la dyspnée est cependant marquée à l'effort et la toux assez fréquente.

Depuis le début de la maladie, la dose des antibacillaires reçue s'élève à 465 g de *S.M.Y.*, 270 g d'*I.N.H.*, 210 flacons de *P.A.S.*, 135 g de *Cyclosérine*, 110 g de *Viomycine*, 80 g d'*Ethionamide*.

Un antibiogramme montre une résistance totale à l'*I.N.H.* et à la *Cyclosérine*, subtotale à la *S.M.Y.* ; persistance d'une sensibilité au *P.A.S.*

On envisage un traitement par la *Kanamycine*, associée au *B.P.A.S.*

— Absence d'albumine et de cylindres dans les urines ; azotémie normale.

— Audiogramme non pratiqué.

Traitement mis en œuvre le 13 août 1960. Le malade reçoit 1 g de *Kanamycine* par jour durant un mois, puis 0,50 g par jour.

Le 10 octobre, M. G... est transféré au Sanatorium de Roquefraîche pour raisons climatiques. Il a déjà reçu 40 g de Kanamycine.

— On note une amélioration radiologique indiscutable, particulièrement évidente du côté droit : lésions réduites à quelques petits nodules fibreux ; à gauche : légère régression mais persistance de multiples cavités sus et sous-claviculaires.

— Bacilloscopie négative après homogénéisation sur liquide de tubage.

— Vitesse de sédimentation à 10 - 25.

— Prise de poids de 2 kg ; dyspnée et toux peu modifiées.

— Les examens urinaires sont normaux. L'azotémie est à 0,39 g.

— L'hémogramme est normal.

— L'audiogramme montre une acuité auditive nettement diminuée sur les fréquences 8.192 (le malade avait reçu 560 g de *S.M.Y.*).

Nous continuons le même traitement, suivant le même rythme, en remplaçant toutefois le *B.P.A.S.* par le *Diatox*.

Le 12 novembre 1960 : le malade a reçu 56 g de *Kanamycine*. Le traitement antibacillaire est momentanément arrêté pour crachats hémoptoïques.

— L'amélioration radiologique s'est accentuée. Indiscutable rétraction des lésions du lobe supérieur gauche ; le sommet droit paraît stabilisé.

— Les recherches de B.K. sont devenues négatives à la culture (elles étaient positives depuis deux ans).

— La vitesse de sédimentation est à 22 - 41.

— La prise de poids est de 3,500 kg depuis l'entrée dans le service et de 5,500 kg depuis le début du traitement. La dyspnée et la toux sont en nette régression.

— Absence d'albumine et de cylindres ; azotémie : 0,36 g.

— Hémogramme normal.

— La courbe audiométrique est peu modifiée. A droite : perte de 5 décibels sur les fréquences 3.000 ; à gauche : chute de 10 décibels sur les fréquences 4.096.

En résumé : Bons résultats bactériologique, radiologique et clinique.

OBSERVATION N° 13.

M. K... M..., 52 ans, ouvrier agricole.

Tuberculose pulmonaire, bacillifère, à début aigu, dépistée en décembre 1952 chez un sujet atteint de bronchite chronique. Opacité non homogène du sommet gauche.

Traité en milieu hospitalier, puis en sanatorium par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V. Deux ans plus tard, absence d'amélioration radiologique, bacilloscopies toujours positives. Après repos d'un an à domicile, reprise du travail.

En juillet 1957, baisse brutale de l'état général, température élevée et signes fonctionnels importants. Bilatéralisation de la tuberculose ; lésions ulcéro-caséeuses au niveau du lobe supérieur gauche ; infiltration diffuse micro-nodulaire du côté droit. B.K. + + +.

Reprise, en hôpital, d'un traitement triple associé ; un an après, le malade sort contre avis médical.

En août 1958 : nouvelle poussée évolutive et traitement par *Cyclosérine* durant plus d'un an.

Une thoracoplastie est envisagée, mais non réalisée en raison d'un épisode de déséquilibre cardio-respiratoire.

En juillet 1960 : essai de l'*Ethionamide* mais arrêt au bout d'un mois pour intolérance digestive (vomissements, diarrhée, anorexie) et amaigrissement.

En septembre 1960 :

— La radiographie montre l'existence d'une volumineuse cavité apicale gauche avec pachypleurite sus-jacente ; à droite : images fibro-nodulaires semi-cicatricielles.

— Les recherches de bacilles sont positives à l'examen direct.

— La vitesse de sédimentation est à 52 - 85.

— L'état général est mauvais avec anorexie et troubles digestifs. Dyspnée marquée et toux fréquente.

Le malade a déjà reçu 720 g de *S.M.Y.*, 360 g d'*I.N.H.*, 385 flacons de *P.A.S.*, 340 g de *Cyclosérine* et 22 g d'*Ethionamide*.

Un traitement par la *Kanamycine* est envisagé.

— Absence d'albumine et de cylindres dans les urines.

— Azotémie ?

— Hémogramme ?

— Audiogramme non pratiqué.

Le traitement débute le 10 septembre 1960 : 0,50 g de *Kanamycine* par jour en association avec le *Diatox*.

Le 23 octobre, le malade est transféré au Sanatorium de Roquefraîche. La dose de *Kanamycine* reçue s'élève à 21 g.

— Image radiologique identique.

— Recherche de bacilles faiblement positive à l'examen direct.

— Vitesse de sédimentation : 45 - 80.

— Poids stationnaire, mais appétit très amélioré. Dyspnée importante, taux fréquente.

— Absence d'albumine et de cylindres dans les urines.

— Azotémie à 0,40 g.

— Hémogramme normal.

— L'audiogramme montre une atteinte assez importante de l'acuité auditive, en particulier au niveau de l'oreille droite (notons que le malade a reçu 720 g de *S.M.Y.*).

On continue le même traitement.

Le 30 décembre, la dose supplémentaire de *Kanamycine* reçue s'élève à 36 g et la dose totale est de 57 g.

- Les modifications radiologiques sont peu évidentes ; on note cependant un certain degré de rétraction au niveau de l'image cavitaire avec légère déviation de la trachée vers la gauche. A droite : les nodules présentent un aspect fibreux.

— Les recherches de B.K. sont négatives à l'examen direct, la culture demeure positive.

— La vitesse de sédimentation est passée à 42 - 72.

— Poids en augmentation de 0,700 g. L'appétit a continué à s'améliorer. Bon état digestif. Dyspnée atténuée, toux moins fréquente.

— Absence d'albumine et de cylindres ; azotémie à 0,39 g.

— Hémogramme normal.

— La courbe audiométrique est inchangée au niveau de l'oreille gauche. A droite : récupération importante ; perception, à des intensités de 65 décibels sur les fréquences 2.048 et de 80 décibels sur les fréquences 4.096, de sons aigus qui, lors du premier examen, n'étaient pas perçus, à des intensités de 100 décibels. Notons également une amélioration de 10 décibels sur les fréquences 1.024.

En résumé : Améliorations radiologique, bactériologique, biologique et clinique ; mais résultats partiels.

OBSERVATION N° 14 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. L... F..., 54 ans, maçan.

Tuberculose pulmonaire dépistée en novembre 1959 chez un sujet ayant présenté une bronchopneumonie deux ans auparavant. Infiltration nodulaire, non homogène, localisée au lobe inférieur gauche.

Insuffisance respiratoire marquée avec présence d'une cypho-lordose dorsale à rayon de courbure important.

Depuis quelques mois : amaigrissement de 10 kg, toux et dyspnée importante. B.K. +.

Traitement en clinique par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V. durant trois mois. A la sortie, bacilloscopies négatives, mais progrès radiologiques très discrets.

En avril 1960 : admission au Sanatorium de Roquefraîche et reprise du traitement triple associé.

Deux mois après, le malade accuse de violentes céphalées rebelles aux médications symptomatiques et cédant à l'arrêt provisoire de la *S.M.Y.* La reprise de la *S.M.Y.*, quelques jours plus tard, entraîne la réapparition des troubles et on suspend définitivement l'administration de cet antibacillaire.

— Notons que depuis l'entrée dans le service, le malade présente un fléchissement continu de son état général ; le poids est en baisse de 2,500 kg ; la dyspnée est prononcée ; l'expectoration est purulente ; la toux est de moyenne importance.

— L'aspect radiologique paraît se modifier : on note une légère extension des lésions nodulaires de la base gauche. D'autre part, un bronchogramme lipiodolé montre d'importantes bronchectasies au niveau de la bronche apicale du lobe inférieur.

- Les recherches de bacilles sont négatives.

— La vitesse de sédimentation est à 8 - 16.

Depuis le début de la maladie, la dose des antibacillaires reçue s'élève à 145 g de *S.M.Y.*, 54 g d'*I.N.H.* et 180 flacons de *P.A.S.*

On envisage un traitement par la *Kanamycine* en association avec l'*I.N.H.* et le *P.A.S.* I.V.

— Absence d'albumine, mais présence de quelques cylindres granuleux à l'examen des urines ; azotémie à 0,40 g.

— Hémogramme normal.

— L'audiogramme montre une atteinte bilatérale importante.

Le traitement est commencé le 5 juillet (1 g de *Kanamycine* par jour en deux injections durant deux mois, puis 0,50 g par jour).

Le 14 novembre, le malade a reçu 87 g de *Kanamycine*.

— Le poids a augmenté de 3 kg ; l'état des forces s'est nettement amélioré ; la dyspnée et la toux sont très atténuées ; l'expectoration a diminué de volume et présente un aspect muqueux.

— L'amélioration radiologique, bien que modérée, est incontestable : les nodules de la base gauche ont diminué de volume et s'orientent vers la fibrose.

— Les bacilloscopies sont négatives.

— La vitesse de sédimentation est passée à 4 à la 1re heure et 10 à la 2e heure.

— La tolérance rénale a été bonne malgré la mise en évidence à deux reprises successives, de rares cylindres granuleux qui, par la suite, ont disparu de façon définitive ; l'albumine n'a jamais été trouvée dans les urines.

— L'hémogramme n'a pas été perturbé.

— A l'audiogramme : au niveau de l'oreille droite, chute de 10 décibels sur les hautes fréquences ; à gauche, facultés auditives inchangées.

En résumé : Nette amélioration sur les plans clinique et biologique.
Résultat radiologique moyen.

OBSERVATION N° 15 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. M... N..., 26 ans, ouvrier en chaussures.

Tuberculose pulmonaire, bacillifère, à type d'infiltrat non homogène du sommet gauche, dépistée en 1954, chez un sujet ayant présenté des crachats hémoptoïques.

Traitement par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V., et cinq mois plus tard, nette amélioration radiologique Reprise du travail peu de temps après.

En décembre 1955, rechute au niveau du lobe supérieur gauche avec présence de multiples cavités à ce niveau. B.K. +. Reprise d'un traitement triple, mais de trop brève durée.

En juin 1956, bilatéralisation. Apparition d'une infiltration ulcéro-nodulaire para-hilaire droite ; extension des lésions gauches. B.K. +. Traité en sanatorium durant trois ans par *S.M.Y.*, *I.N.H.* puis *Viomycine*. A la sortie : aucune amélioration.

En septembre 1959, création d'un pneumopéritoine et traitement général par *Viomycine* et *Ethionamide*. Quelques mois plus tard, absence de tout progrès radiologique ; arrêt de l'*Ethionamide* pour intolérance (vomissements, anorexie).

Après antibiogramme, reprise de l'*I.N.H.* et du *P.A.S.* I.V., bientôt interrompus pour hémoptysie de moyenne abondance.

En juillet 1960, le malade a déjà reçu : 430 g de *S.M.Y.*, 180 g d'*I.N.H.*, 150 flacons de *P.A.S.* I.V., 80 g de *Viomycine*, 55 g d'*Ethionamide*. On envisage un traitement par la *Kanamycine*.

— Les lésions pulmonaires demeurent inchangées depuis fort longtemps et sont particulièrement étendues du côté gauche (larges excavations).

— L'état général est mauvais avec asthénie et appétit médiocre ; toux marquée, expectoration purulente et très abondante.

— Les bacilloscopies sont positives.

— La vitesse de sédimentation est à 28 - 52.

— Absence d'albumine et de cylindres à l'examen des urines ; azotémie normale.

— L'audiogramme aurait montré une atteinte bilatérale, peu importante.

Le traitement est commencé le 25 juillet 1960 : 1 g de *Kanamycine* tous les deux jours, à raison de deux injections de 0,50 g ; elle est associée à l'I.N.H.

Le pneumopéritoine est régulièrement entretenu.

Le 31 octobre, le malade a reçu 45 g de *Kanamycine ;* il est alors transféré sur sa demande au Sanatorium de Roquefraîche.

— La radiographie montre des lésions gauches non modifiées ; cependant, à droite, on note une légère diminution de la cavité para-hilaire et une certaine régression de l'infiltration péri-cavitaire.

— L'état général est meilleur ; prise de poids de 1,800 kg, regain d'appétit, reprise des forces, mais persistance de signes fonctionnels pulmonaires importants.

— Bacilloscopies toujours positives.

— La vitesse de sédimentation a diminué : 15 - 35.

— Les examens urinaires sont normaux ; l'azotémie est à 0,37 g.

— L'hémogramme est sensiblement normal.

— L'audiogramme montre une baisse discrète de l'acuité auditive sur les hautes fréquences.

On continue le même traitement, auquel on ajoute le *Parapectan*.

Le 25 décembre, le malade a reçu une dose supplémentaire de 24 g de *Kanamycine* et une dose totale de 69 g.

— L'image radiologique n'a pas subi de modification notable depuis la première amélioration constatée du côté droit.

— L'état général a continué à s'améliorer : la prise de poids depuis le début du traitement est de 3 kg. La toux est très atténuée, l'expectoration est réduite de moitié et paraît moins épaisse.

— Les bacilloscopies sont positives.

— La vitesse de sédimentation est à 20 - 40.

— Absence d'albumine et de cylindres ; azotémie à 0,35 g.

— Hémogramme normal.

— La courbe audiométrique est superposable à celle de l'entrée ; on note toutefois pour l'oreille gauche un gain de 10 décibels sur les fréquences 512.

En résumé : Bon résultat clinique.
Résultat biologique moyen.
Amélioration radiologique discrète.

OBSERVATION N° 16 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. M... L..., 36 ans, ouvrier agricole.

Découverte en juin 1959 d'une tuberculose pulmonaire bilatérale du type ulcéro-nodulaire, essentiellement localisée à la partie moyenne des deux plages.

Il s'agit d'un sujet éthylique, gastrectomisé pour ulcère, avec antécédents de bronchite chronique.

Amaigrissement de 15 kg, épisodes fébriles et signes fonctionnels pulmonaires importants. Bacilloscopies positives.

Après un bref séjour hospitalier, le malade est admis, en octobre 1959, au Sanatorium de Roquefraîche et traité par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V.

Quelques temps après, il quitte l'établissement contre avis médical et reprend immédiatement son travail. Il reviendra un peu plus tard dans un état cachectique, porteur de lésions pulmonaires considérablement aggravées, étendues à la totalité des deux plages.

Le traitement triple est repris en association avec le *Cortancyl*.

Création, en juin 1960, d'un pneumopéritoine, qui sera régulièrement entretenu.

Après cinq mois de traitement, l'image radiologique demeure pratiquement inchangée. D'autre part, un antibiogramme nous montre une résistance quasi-totale à la *S.M.Y.*, une sensibilité relative à l'*I.N.H.* et une nette efficacité du *P.A.S.*

Le malade a déjà reçu : 340 g de *S.M.Y.*, 90 g d'*I.N.H.* et 120 flacons de *P.A.S.*

On décide d'instituer un traitement par la *Kanamycine* en association avec le *P.A.S.* I.V. et l'*I.N.H.*, tout en continuant à insuffler le pneumopéritoine.

— L'état général est des plus médiocres ; température irrégulière fréquemment au voisinage de 38° ; anorexie qui dure depuis des mois ; la toux et la dyspnée sont très importantes ; expectoration purulente et abondante.

— Bacilloscopies positives.

— Vitesse de sédimentation à 52 80.

— A la radiographie : présence de lésions bilatérales multi-excavées dans les deux tiers supérieurs des champs pulmonaires, avec ensemencement nodulaire au niveau des bases.

— Absence d'albuminurie et de cylindrurie ; azotémie à 0,32 g.

— L'audiogramme révèle une atteinte labyrinthique bilatérale, discrète.

— Hémogramme normal.

Le malade reçoit 1 g de *Kanamycine* par jour en deux injections, durant une semaine, puis 0,50 g par jour.

Le 25 novembre, la dose de Kanamycine reçue est de 43 g.

— Nette amélioration clinique avec température rapidement stabilisée à 37° - 37°,3.

Dès les premières injections, l'appétit s'est amélioré et nous avons constaté une reprise progressive des forces. La prise de poids a été de 2 kg.

Les signes fonctionnels sont en nette régression.

— La vitesse de sédimentation a été influencée : elle est à 28 - 60.

— Les recherches de B.K. sont toujours positives aux examens directs.

— Amélioration radiologique : diminution de volume des multiples cavités et amincissement de leurs parois ; régression des images infiltratives et nodulaires, particulièrement manifeste dans les régions para-hilaires et basales.

— Bonne tolérance rénale : absence d'albumine et de cylindres. Azotémie à 0,37 g.

— Sur le plan auditif, la tolérance a été bonne pour l'oreille gauche ; cependant, du côté droit, nous avons noté une chute de 20 décibels sur les fréquences 4.096 sans que le malade n'ait jamais présenté par ailleurs le moindre signe subjectif.

— L'hémogramme est demeuré normal.

En résumé : Bons résultats radiologique, biologique et clinique.

OBSERVATION N° 17 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. M... M..., 38 ans, horloger.

Tuberculose pulmonaire ayant débuté en janvier 1945, chez un sujet en captivité. Amaigrissement de 23 kg, température élevée, toux intense, crachats hémoptoïques.

Un an plus tard, la radiographie montre l'existence d'une caverne sous-claviculaire droite. Du côté gauche : infiltration non homogène apicale et para-hilaire. B.K. +.

Création en décembre 1945 d'un pneumothorax droit très efficace, régulièrement entretenu durant sept ans.

En avril 1948 : création d'un extra-pleural gauche, insufflé jusqu'en juin 1954. Bon résultat. Reprise du travail en 1955.

En juillet 1958 : recrudescence des symptômes fonctionnels et présence à la radiographie de multiples ulcérations para-hilaires gauches. B.K. + + +. Traité à domicile par *S.M.Y.* et *I.N.H.* ; amélioration partielle après huit mois de traitement

En juillet 1960 : nouvelle évolution gauche après épisode grippal. B.K. +.

Admission au Sanatorium de Roquefraîche et traitement par *SM.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V.

Deux mois plus tard, les lésions excavées, médio-thoraciques gauches, se sont étendues ; les nodules de la base présentent un aspect flou (notons l'existence d'une pachypleurite gauche importante et de nombreux nodules cicatriciels du côté droit).

Un antibiogramme montre une résistance totale des bacilles à la *S.M.Y.* et une nette sensibilité à l'*I.N.H.* et au *P.A.S.*

On décide d'instituer un traitement par la *Kanamycine*, en association avec l'*I.N.H.* et le *P.A.S.* I.V.

— Les recherches de B.K. sont positives aux examens directs.

— Vitesse de sédimentation à 8 - 22.

— Asthénie très accentuée malgré un bon aspect général ; dyspnée marquée, expectoration purulente (80 cm^3).

— Absence d'albumine et de cylindres granuleux ; azotémie à 0,35 g.

— Hémogramme normal.

— L'audiogramme montre une baisse de 70 décibels à droite et de 50 décibels à gauche sur les fréquences 8.192.

Le traitement est commencé le 10 novembre 1960 : la *Kanamycine* est administrée à raison de 1 g par jour en 2 fois pendant une semaine puis 0,50 g par jour.

A partir du 24 novembre, on ajoute au traitement général un traitement par aérosols de *Kanamycine* (un aérosol par jour de 0,250 g).

Le 25 janvier 1961, le malade a reçu 41 g de *Kanamycine* I.M. et 13 g de *Kanamycine* en aérosols.

— Les lésions radiologiques sont peu modifiées.

— Les recherches de bacilles sont devenues négatives aux examens directs ; la culture demeure positive.

— Vitesse de sédimentation à 7 - 16.

— Poids stationnaire malgré un appétit excellent.

L'état des forces s'est amélioré dès les premières injections. La dyspnée est en nette régression. Après une semaine de traitement, l'expectoration a diminué de moitié mais est toujours purulente ; dès les premiers aérosols, elle s'est trouvée augmentée (100 cm^3) ; par la suite elle a progressivement diminué pour être finalement réduite à 10 cm^3 par jour ; elle est devenue muqueuse.

— Absence d'albumine et de cylindres ; azotémie à 0,37 g.

— Hémogramme normal.

— L'audiogramme est peu perturbé ; courbe sensiblement identique du côté droit ; à gauche : légère diminution de 10 décibels sur les fréquences 4.096.

En résumé : Amélioration clinique, sans prise de poids.
Amélioration bactériologique partielle.

OBSERVATION N° 18 (due à l'obligeance du Dr Chemin-Roche).

M. M... E..., 53 ans, chauffeur routier.

Tuberculose pulmonaire bacillifère, découverte en novembre 1957 à la suite d'un épisode pulmonaire aigu. Volumineuse caverne du sommet gauche avec infiltration ulcéro-fibreuse sous-jacente. Traitement triple associé en milieu hospitalier. Un an plus tard : absence de tout progrès radiologique et refus par le malade d'une thoraco-plastie gauche.

Traité ensuite par la *Cyclosérine*, prématurément interrompue pour excitation, puis par la *Viomycine*.

En août 1959, admission au Sanatorium de Roquefraîche. Les lésions pulmonaires sont inchangées, les bacilloscopies fortement positives, la vitesse de sédimentation très accélérée.

Après antibiogramme, traitement par *Ethionamide* et *Parapectan*.

En mars 1960, l'image radiologique paraît améliorée ; cependant quelques mois plus tard, aggravation et bilatéralisation. Peu de temps après, le malade va présenter une intolérance digestive à l'*Ethionamide* (vomissements, diarrhée, anorexie) qui entraînera une baisse pondérale. Reprise de la *S.M.Y.* et du *P.A.S.* I.V.

En juillet 1960, M. M... a déjà reçu : 217 g de *S.M.Y.*, 128 g d'*I.N.H.*, 127 flacons de *P.A.S.* I.V., 1,450 kg de *Parapectan*, 21 g de *Cyclosérine*, 32 g de *Viomycine*, 120 g d'*Ethionamide*.

On envisage un traitement par la *Kanamycine* :

— La radiographie montre un évidement du sommet gauche avec infiltration poly-excavée, médio-pulmonaire gauche ; présence de lésions fibro-nodulaires discrètes au niveau du sommet droit.

— Bacilloscopies positives.

— Vitesse de sédimentation à 46 - 73.

— Etat général médiocre. Symptômes fonctionnels peu importants malgré une expectoration franchement purulente (120 cm^3).

— L'albumine est absente dans les urines mais on note la présence de rares cylindres granuleux ; azotémie à 0,25 g.

— Hémogramme normal.

— Audiogramme non pratiqué.

Traitement mis en œuvre le 29 juillet (1 g de *Kanamycine* par jour, en deux fois, durant une semaine, puis une injection quotidienne de 0,50 g). Le *P.A.S.* I.V. est associé à la *Kanamycine*.

Dans le courant du mois d'août, le malade accuse des céphalées qui céderont à la suppression du *P.A.S.* I.V. et qui n'apparaîtront plus après substitution par le *Parapectan*.

Le 21 octobre, la dose de *Kanamycine* reçue s'élève à 41 g.
— Image radiologique stationnaire.
— Bacilloscopies toujours positives.
— Vitesse de sédimentation à 43 - 75.
— Poids en baisse de 1,700 kg avec diminution de l'appétit ; notons toutefois que celui-ci avait été nettement amélioré en début de traitement et que la courbe pondérale s'était élevée de 1,500 kg.

Le volume de l'expectoration n'est pas modifié, mais elle a perdu son aspect purulent.

— Absence d'albumine dans les urines ; cylindres granuleux toujours présents mais non augmentés. Azotémie à 0,28 g.
— Malgré l'absence de critères audiométriques précis, il semble que la tolérance cochléo-vestibulaire ait été bonne ; le malade n'a signalé ni vertiges, ni sifflements d'oreilles et n'a pas constaté de baisse de ses facultés auditives.

En résumé : Résultat nul.

OBSERVATION N° 19 (due à l'obligeance du Dr Chemin-Roche).

M. O... P..., 44 ans, mécanicien.

Tuberculose pulmonaire unilatérale, bacillifère, découverte en janvier 1959 après épisode pulmonaire aigu. Il s'agit d'un infiltrat non homogène localisé à la région inter-cléido-hilaire droite.

Ethylisme particulièrement prononcé.

Traité par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V. Nette amélioration radiologique et négativation de l'expectoration après trois mois de traitement.

En avril 1959, le malade est admis au Sanatorium de Roquefraîche et traité par *S.M.Y.* et *P.A.S.* I.V.

Cependant en juillet, on constate l'existence d'une aggravation radiologique : apparition d'une image cavitaire visible sur les coupes tomographiques. Culture positive.

Quatre mois plus tard, la cavité a disparu.

En janvier 1960, nouvelle rechute *in situ;* présence à la radiographie d'une volumineuse caverne sous-claviculaire, à bords flous. Après antibiogramme, reprise des trois antibacillaires majeurs.

Au mois de mai, tentative infructueuse de pneumothorax droit.

En août 1960, le malade a déjà reçu : 290 g de *S.M.Y.*, 85 g d'*I.N.H.*, 110 flacons de *P.A.S.* et 1,350 kg de *Parapectan*.
— La caverne est strictement inchangée : volume et parois identiques.
— La culture est positive après avoir été négative pendant six mois.
— La vitesse de sédimentation est à 30 - 70.
— L'état général est bien conservé, mais l'appétit est médiocre ; courbe thermique d'allure hectique depuis plusieurs mois, avec grandes oscillations journalières (36°,8 - 37°,9 - 36°,8 - 38°,2).

Les signes fonctionnels pulmonaires sont modérés. Existence de troubles digestifs (vomissements, diarrhée).

On décide la mise en œuvre d'un traitement par la *Kanamycine*.
— Absence d'albumine et de cylindres. Azotémie à 0,41 g.
— L'hémogramme montre la présence de 3 éosinophiles %.
— A l'audiogramme : hypoacousie bilatérale de perception.

Traitement commencé le 28 août 1960 : 1 g par jour en deux injections durant un mois, puis une seule injection quotidienne de 0,50 g.

Le 26 octobre, le malade a reçu 52 g de *Kanamycine*.
— L'image radiologique n'a pas été modifiée.
— Les recherches de B.K. sont devenues négatives à la culture.
— Vitesse de sédimentation à 30 - 62.
— Poids stationnaire malgré un appétit légèrement amélioré. La température s'est normalisée dès les premières injections (36°,8 - 37°,4) ; cependant, en fin de traitement elle a présenté de nouvelles irrégularités avec écarts journaliers importants (36°,7 - 37°,9). Absence de symptômes fonctionnels pulmonaires. Etat digestif normal.

— Bonne tolérance rénale : absence d'albumine et de cylindres ; azotémie à 0,30 g.

— A l'hémogramme : augmentation des éosinophiles qui sont passés à 6 éléments.

— Nous n'avons pu faire pratiquer d'audiogramme en fin de traitement. En effet une thoracoplastie droite de 6 côtes a été réalisée en deux temps, séparés par un mois d'intervalle et le malade s'est trouvé immobilisé au sanatorium durant une période assez longue.

Il semble toutefois que la tolérance auditive ait été bonne, le malade n'ayant jamais accusé de troubles auriculaires.

En résumé : Bon résultat bactériologique.

OBSERVATION N° 20 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. R... J..., 53 ans, ouvrier agricole.

Tuberculose pulmonaire découverte en 1953 à la suite d'un fléchissement isolé de l'état général, chez un sujet ayant présenté une pleurésie tuberculeuse gauche en 1950. Il s'agit d'un infiltrat nodulaire peu étendu, localisé au sommet gauche. B.K. : 0.

Traitement par *S.M.Y.* et *I.N.H.* durant cinq mois, puis reprise du travail, contre avis médical.

En octobre 1956, aggravation des lésions ; présence à la radiographie de multiples ulcérations apicales gauches. Traitement en milieu hospitalier puis sanatorial par *S.M.Y.* et *I.N.H.*

Stabilisation radiologique obtenue au bout de deux ans.

En septembre 1959, bilatéralisation survenue après épisode grippal ; extension des lésions gauches et apparition d'un infiltrat ulcéré du sommet droit. B.K. +.

Un extra-musculo-périosté à billes est réalisé du côté gauche en octobre 1959. Une intervention identique, prévue du côté droit, fut remise en raison d'un accident thrombosique consécutif au premier acte chirurgical. Par la suite, traitement par l'*Ethionamide* interrompu assez rapidement pour intolérance digestive.

En juin 1960, admission au Sanatorium de Roquefraîche et traitement triple associé, après antibiogramme. Un mois plus tard, arrêt du *P.A.S.* I.V., puis du *Parapectan* pour troubles digestifs.

En août 1960 :

— La radiographie montre une aggravation au niveau du sommet droit : existence d'une volumineuse cavité ; à gauche collapsus satisfaisant, pachypleurite étendue.

— L'état général est précaire ; anorexie, dyspnée particulièrement prononcée

— La vitesse de sédimentation est à 20 - 45.

— Les recherches de B.K. sont négatives à la culture.

On envisage un traitement par la *Kanamycine*.

— Absence d'albumine et de cylindres à l'examen des urines. Azotémie à 0,30 g.

— Formule et numération sanguines normales.

— L'audiogramme montre une importante hypoacousie de perception, bilatérale.

Le malade a déjà reçu : 480 g de *S.M.Y.*, 165 g d'*I.N.H.*, 13 flacons de *P.A.S.*, 180 g de *Parapectan*, 15 g d'*Ethionamide*.

Le traitement est commencé le 11 août 1960 ; la *Kanamycine* est administrée à raison de deux injections quotidiennes de 0,50 g en association avec l'*Isoniazide*.

Le 22 septembre, le malade a reçu 39 g de *Kanamycine*.

— L'état radiologique est stationnaire.

— L'état général est sensiblement amélioré, on note un renouveau d'appétit et une prise de poids de 1 kg. La dyspnée n'a pas été influencée et demeure très importante ; elle a présenté des paroxysmes en cours de traitement. La toux et l'expectoration sont restées modérées.

— La vitesse de sédimentation est à 10 - 25.

— Les cultures sont négatives.

— Bonne tolérance rénale : absence d'albumine et de cylindres; azotémie à 0,35 g.

— Formule et numération sanguines non modifiées.

— Le malade n'a jamais signalé de troubles d'ordre cochléaire ou vestibulaire. L'audiogramme montre, du côté droit, une amélioration intéressant la quasi-totalité de la courbe et particulièrement évidente sur les fréquences 512 (gain de 20 décibels); néanmoins, on note sur les fréquences 3.000 une chute de 10 décibels qui est d'ailleurs retrouvée sur la courbe audiométrique gauche.

En résumé : Bon résultat sur le plan biologique.
Amélioration clinique partielle.

OBSERVATION N° 21.

M. S... P..., 49 ans, maçon.

Découverte en 1942 d'un infiltrat du sommet gauche compliqué d'une pleurésie tuberculeuse droite bactériologiquement confirmée. Amaigrissement considérable. Présence de bacilles dans l'expectoration.

Après ponctions, assèchement rapide de l'épanchement liquidien et, deux ans plus tard, stabilisation apparente du sommet gauche.

En 1945 : première rechute et séjour en sanatorium.

En 1947 : nouvelle évolution avec apparition d'une caverne apicale gauche. Création d'un pneumothorax entretenu durant trois ans et reprise du travail en 1950.

Après un nouvel épisode évolutif en 1954, le malade est admis au Sanatorium de Roquefraîche en mars 1955.

La radiographie montre une bilatéralisation avec volumineuse cavité sous-claviculaire gauche et présence de quelques nodules au niveau du sommet droit. B.K. +.

Traitement triple associé d'ailleurs fréquemment interrompu pour vertiges, bourdonnements d'oreilles, céphalées, incidents hépatiques et gastriques.

En janvier 1957, thoracoplastie gauche de 7 côtes; collapsus satisfaisant.

Cependant, quelques mois plus tard, l'infiltrat du sommet droit s'est ulcéré. Traitement par *Cyclosérine* et *I.N.H.*, irrégulièrement suivi pour intolérances diverses.

En février 1960, le malade a déjà reçu : 300 g de *S.M.Y.*, 150 g d'*I.N.H.*, 70 flacons de *P.A.S.*, 3,500 kg de *Parapectan* et 95 g de *Cyclosérine*.

— Les bacilloscopies sont toujours positives.

— La radiographie révèle, au niveau de la base droite, l'apparition d'un infiltrat homogène étendu d'évolution récente.

— La vitesse de sédimentation est à 25 - 55.

— L'état général du malade est très altéré; température à 38° et signes fonctionnels pulmonaires importants.

On décide de mettre le malade à la *Kanamycine* en association avec *l'I.N.H.*

— Absence d'albumine et de cylindres à l'examen des urines.

— Azotémie à 0,35 g.

— Audiogramme non pratiqué.

Le traitement débute le 8 mars; le malade reçoit 1 g de *Kanamycine* tous les deux jours (deux injections de 0,50 g).

En mai 1960, la dose de *Kanamycine* reçue s'élève à 42 g.

— Très bon nettoyage radiologique : les lésions de la base droite ont remarquablement réagi au traitement; on note une disparition quasi-totale de l'infiltrat.

— Les bacilloscopies sont devenues négatives après 25 g de *Kanamycine* (2 tubages successifs sont négatifs). Les cultures restent positives.

— L'amélioration de l'état général est très nette; la température s'est normalisée après un mois de traitement; la prise de poids est de 2,500 kg.

L'expectoration qui était purulente est devenue muqueuse, son volume a diminué de moitié; la toux est très atténuée; la dyspnée est demeurée importante cependant.

— Vitesse de sédimentation à 26 - 58.

— Bonne tolérance rénale : absence d'albumine et de cylindres granuleux; azotémie à 0,38 g.

— Après 40 g de *Kanamycine*, le malade a présenté des bourdonnements d'oreilles devant lesquels on a jugé plus prudent d'interrompre le traitement. Remarquons que ce malade avait présenté les mêmes troubles auditifs sous *Streptomycine* et *Cyclosérine*.

D'autre part, signalons la présence d'une otite chronique gauche pour laquelle l'indication opératoire d'un évidement partiel avait été posée en 1958.

En résumé : Excellents résultats clinique et surtout radiologique.
Résultat bactériologique partiel.

OBSERVATION N° 22 (due à l'obligeance du Dr Chemin-Roche).

M. S... E..., 53 ans, débitant de boissons.

Tuberculose pulmonaire, bacillifère à type d'infiltrat non homogène du sommet gauche, dépistée en 1945 et traitée par phrénicectomie après tentative infructueuse de pneumothorax.

Trois mois plus tard, reprise trop précoce d'une activité professionnelle.

En 1948, recrudescence des signes fonctionnels pulmonaires et présence à la radiographie de lésions apicales gauches, excavées. B.K. +.

Séjour en clinique et traitement par *S.M.Y.*

En 1955, on note l'existence d'une volumineuse caverne au niveau du sommet gauche ainsi que de multiples ulcérations dans la région médio-thoracique.

Traitement en sanatorium par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V. ; une thoracoplastie est envisagée, mais en raison d'examens fonctionnels défavorables, cette intervention n'est pas réalisée.

A la sortie, aucune amélioration.

En juillet 1959, admission au Sanatorium de Roquefraîche.

La radiographie montre une bilatéralisation, le poumon gauche paraît complètement détruit, le poumon droit présente une infiltration fibro-nodulaire au niveau du lobe supérieur.

Traitement par *S.M.Y.* (I.M. puis en aérosols) et *I.N.H.*

Après huit mois d'une thérapeutique correctement suivie, le résultat est nul, malgré une forte sensibilité théorique des bacilles aux antibacillaires administrés ; les lésions gauches sont superposables à celles du début ; les lésions droites sont le siège d'une évolution récente (nodules augmentés de volume à contours flous).

On décide d'instituer un traitement par la *Kanamycine*, en association avec le *P.A.S.* I.V.

— L'état général du malade est des plus médiocres, la température est très irrégulière : depuis des mois, elle est le plus souvent à 38° et présente fréquemment des clochers à 39°. Inappétence et courbe pondérale en décroissance. Signes fonctionnels importants avec toux quinteuse et dyspnée très accentuée.

— Bacilloscopies positives.

— Vitesse de sédimentation à 35 - 62.

— L'albumine existe dans les urines à l'état de traces ; absence de cylindrurie ; azotémie à 0,30.

— Formule et numération sanguines normales.

— Audiogramme non pratiqué.

Le traitement débute le 1er août 1960 (1 g de *Kanamycine* par jour durant 15 jours, puis 0,50 g par jour).

Le 6 novembre, le malade a reçu 56 g de *Kanamycine*.

— L'état général est sensiblement amélioré ; prise de poids de 2,500 kg ; l'appétit n'a cessé d'augmenter. La température a remarquablement réagi à la *kanamycinothérapie :* elle était à 40° le premier jour du traitement ; elle est passée à 39° le deuxième et trois jours plus tard, elle variait entre 37°,5 et 38°. Au bout d'une semaine, elle s'est définitivement stabilisée à 37° - 37°,4. La toux a diminué ; l'expectoration est moins purulente ; la dyspnée est cependant toujours aussi prononcée (insuffisance respiratoire marquée).

— Nette amélioration radiologique : la poussée évolutive droite a été enrayée : les nodules du sommet ont pris un aspect fibreux ; la caverne gauche a diminué de volume.

— Les bacilloscopies demeurent positives.

— La vitesse de sédimentation a subi une élévation ; elle est à 45 - 80.

— Bonne tolérance rénale : absence d'albumine et de cylindres dans les urines ; azotémie inchangée : 0,30 g.

— Formule et numération sanguines normales.

— La tolérance auditive paraît avoir été bonne, le malade n'ayant jamais signalé de troubles d'ordre cochléaire ou vestibulaire.

En résumé : Bons résultats radiologique et clinique.

OBSERVATION N° 23.

M. S... E..., 64 ans, maçon.

Tuberculose pulmonaire découverte en 1946 après épisode pulmonaire aigu. Infiltrat homogène du sommet droit. B.K. : 0.

Après repos de deux ans, stabilisation et reprise du travail.

En octobre 1951, hémoptysie de moyenne abondance et rechute sous forme d'une infiltration ulcéro-caséeuse du lobe supérieur droit. B.K. +. Le malade est admis au Sanatorium de Roquefraîche et traité par *S.M.Y.*, *I.N.H.* et *P.A.S.* I.V. ; un an plus tard, nette amélioration.

En mai 1954 : présence à la radiographie d'une cavité rétro-claviculaire droite. M. S... fera, par la suite, plusieurs épisodes évolutifs, entrecoupés de périodes stationnaires.

En décembre 1959, il est à nouveau admis à Roquefraîche, porteur d'une tuberculose bilatérale ; existence de lésions ulcéro-nodulaires, d'allure évolutive, au niveau du lobe supérieur gauche. B.K. +.

Reprise d'un traitement triple associé après antibiogramme. Cependant, l'apparition d'un ulcère gastrique et la présence de lésions eczématiformes, extensives, vont imposer pendant un certain temps l'arrêt de ces antibacillaires. Un peu plus tard, essai de la *Cyclosérine*, interrompue pour les mêmes raisons.

Au mois d'août 1960, une radiographie met en évidence des lésions infiltratives, étendues, d'évolution récente au niveau du hile et de la base gauches.

On envisage un traitement par la *Kanamycine* en association avec le *P.A.S.* et l'*I.N.H.* I.V.

— Notons que l'état général est mauvais : amaigrissement de plusieurs kg, anorexie absolue, température irrégulière, variant entre 38° et 39°. Expectoration purulente et volumineuse ; toux fréquente ; dyspnée particulièrement prononcée.

— Bacilloscopies positives.

— Vitesse de sédimentation à 25 - 55.

— A l'examen des urines : absence d'albumine et de cylindres granuleux ; azotémie à 0,37 g.

— Formule et numération sanguines normales.

— Audiogramme non pratiqué.

Début du traitement, le 10 août 1960 ; le sujet reçoit 0,50 g de *Kanamycine* tous les jours.

Le 28 octobre, la dose de *Kanamycine* reçue est de 38 g.

— Amélioration radiologique : les images du sommet gauche paraissent moins congestives ; le processus évolutif de la base a été enrayé ; l'infiltration, qui était étendue et homogène, est réduite à quelques foyers d'apparence fibreuse.

— L'état général est très nettement amélioré : prise de poids de 6 kg ; appétit devenu normal ; la courbe thermique s'est normalisée après une semaine de traitement. La toux et l'expectoration ont complètement disparu ; la dyspnée est légère à l'effort.

Notons l'heureuse influence des injections de *Kanamycine* sur les lésions cutanées qui ont régressé de façon quasi-totale.

— Les recherches de bacilles sont devenues négatives à l'examen direct après 25 g de *Kanamycine ;* les cultures demeurent positives.

— Vitesse de sédimentation : 20 - 40.

— Ni albuminurie, ni cylindrurie ; azotémie à 0,36 g.

— Formule et numération sanguines normales.

— Après 38 g de *Kanamycine*, le malade a signalé des bourdonnements d'oreilles. Nous avons pu faire pratiquer un audiogramme qui a montré un handicap important sur les fréquences élevées (audition réduite de 40 et 80 décibels à droite, 55 et 75 décibels à gauche).

Remarquons que ce malade avait déjà présenté des troubles auditifs sous *S.M.Y.* (310 g).

L'absence de courbe audiométrique initiale ne nous permet pas de préciser la part respective de chacun de ces antibacillaires dans le déterminisme de ce déficit auditif.

En résumé : Améliorations radiologique et clinique.
Résultat bactériologique partiel.

OBSERVATION N° 24 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. V... J..., 43 ans, scaphandrier.

Tuberculose pulmonaire à type d'infiltrat sous-claviculaire gauche, découverte en 1950. B.K. : 0. Ethylisme particulièrement marqué.

Traité à domicile par *S.M.Y.* et *B.P.A.S.;* amélioration rapide et reprise du travail.

En 1954, rechute et bilatéralisation des lésions. B.K. +. Bon résultat après traitement triple associé d'une durée de deux ans.

En juin 1957, le malade est admis au Sanatorium de Roquefraîche ; il est porteur d'une tuberculose ulcéro-caséeuse, étendue, à prédominance bi-apicale ; emphysème des bases. B.K. +. Reprise d'un traitement par *S.M.Y.*, *I.N.H.*, *P.A.S.* I.V. ; un an plus tard, image radiologique inchangée malgré l'existence d'une nette sensibilité des bacilles *in vitro*.

En avril 1958, création d'un pneumopéritoine, abandonné peu de temps après, pour intolérance digestive.

Après association de la *Cyclosérine* à *l'I.N.H.*, on note quelques progrès radiologiques ; cependant, trois mois plus tard, hémoptysie abondante et aggravation bilatérale sous traitement.

En avril 1960, les doses d'antibacillaires reçues s'élèvent à : 500 g de *S.M.Y.*, 230 g d'*I.N.H.*, 330 flacons de *P.A.S.*, 260 g de *Cyclosérine*, 135 g d'*Ethionamide*.

— L'état général est des plus mauvais avec anorexie rebelle et signes fonctionnels pulmonaires intenses ; dyspnée continue souvent sujette à des redoublements paroxystiques ; toux nocturne pénible ; expectoration muco-purulente volumineuse (250 cm^3 par jour). La courbe thermique est à 37°,5 - 38°.

— La radiographie montre des lésions étendues, largement excavées au niveau des sommets.

— Les recherches de bacilles demeurent constamment positives à l'examen direct.

— Vitesse de sédimentation à 32 - 62.

On institue un traitement par la *Kanamycine*, associée à l'*Ethionamide*.

— L'albumine et les cylindres granuleux sont absents dans les urines ; l'azotémie est à 0,37 g.

— Hémogramme sensiblement normal.

— Audiogramme non pratiqué.

Le traitement commence le 13 avril 1960 (1 g de *Kanamycine* par jour durant trois mois, puis 0,50 g par jour).

Quinze jours après le début du traitement, le malade se plaint de troubles digestifs (état nauséeux, douleurs abdominales) qui disparaîtront après arrêt de l'*Ethionamide*. On associe alors l'*I.N.H.* et le *P.A.S.* I.V. à la *Kanamycine*.

En novembre, l'expectoration est toujours très abondante ; on adjoint au traitement général un traitement par aérosols de *Kanamycine* (250 mg par jour).

Le 28 décembre 1960, le malade a reçu 119 g de *Kanamycine* en injections I.M. et 8 g en aérosols.

— Très nette amélioration clinique : le malade, qui était particulièrement mélancolique et désabusé, depuis bien longtemps, a repris, peu à peu, goût à la vie ; ses forces se sont continuellement améliorées tout au long du traitement. La

dyspnée est très allégée ; l'expectoration est moins purulente et se trouve réduite à un fond de crachoir ; la toux est en nette régression.

Prise de poids de 1,500 kg.

La température s'est normalisée après un mois de traitement.

— Les bacilloscopies sont négatives ; les cultures demeurent positives.

— Sur le plan radiologique, le résultat est médiocre ; on note toutefois un certain degré de nettoyage péri-cavitaire au niveau des sommets ; persistance cependant, de lésions ulcéro-fibreuses importantes.

— Vitesse de sédimentation à 25 - 60.

— L'albumine a été trouvée à l'état de traces lors de deux examens urinaires successifs ; par la suite, elle n'a plus été retrouvée. Les cylindres granuleux ont toujours été absents. Azotémie à 0,30 g.

— L'hémogramme n'a jamais été perturbé.

— Malgré l'importance de la dose de *Kanamycine* reçue, la tolérance cochléo-vestibulaire paraît avoir été bonne ; le malade n'a signalé que de légers bourdonnements d'oreilles après 90 jours de traitement et une dose de *Kanamycine* s'élevant à 90 g. La posologie du médicament a été ramenée alors à 0,50 g par jour ; par la suite, aucun trouble auriculaire n'a été signalé.

En résumé : Excellent résultat clinique.
Amélioration bactériologique partielle.

AÉROSOLS

— Sous cette forme, la *Kanamycine* a été prescrite chez des sujets tuberculeux, atteints de surinfection bronchique, présentant un syndrome bronchorréique permanent ou périodique.

— Elle a été utilisée en solution dans 5 cm³ d'eau bidistillée.

— La dose maxima employée a été de 750 mg par jour et la dose minima de 250 mg.

Dans 2 cas le traitement a duré 15 jours ; dans 2 autres, il a été prolongé durant 1 mois.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 25.

M. C... P..., 65 ans, manutentionnaire.

Tuberculose pulmonaire, bacillifère, à type de lobite supérieure droite excavée, découverte en 1953.

Aspect emphysémateux particulièrement net au niveau du poumon gauche ; existence de dilatations bronchiques droites, sous-jacentes aux lésions tuberculeuses. Tracé électrocardiographique typique d'un cœur pulmonaire chronique.

Depuis de longues années, le malade présente une bronchorrée chronique très abondante (250 cm³ en moyenne par jour) de couleur verdâtre ; dyspnée marquée, de caractère continu ; toux nocturne et matinale importante.

En septembre 1950, un examen cytobactériologique de l'expectoration montre une flore extrêmement variée où prédominent les cocci gram —.

L'antibiogramme est le suivant :

Tyfomycine	±	*Kanamycine*	+ + +
Pénicilline	+	*Néomycine*	+ + +
Terramycine	+ +	*Erythromycine*	+ + +

Le malade est mis aux aérosols de *Kanamycine* (un aérosol par jour de 500 mg).

Dès le premier aérosol, le malade accuse des céphalées, survenues immédiatement après la séance et ayant cédé au bout d'une heure.

On décide de répartir la dose unique de 500 mg en deux aérosols de 250 mg. Ce dosage sera bien supporté.

Après quinze jours de traitement :

— Le volume de l'expectoration est peu modifié ; la purulence a légèrement diminué.

— Dyspnée non influencée.

— Toux en légère régression.

— La courbe thermique s'est maintenue à la normale.

En résumé : Résultat médiocre.

OBSERVATION N° 26 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. G... M..., 55 ans, cimentier.

Silico-tuberculose excavée au niveau du sommet droit, découverte en 1952 et traitée efficacement par thoracoplastie droite de 5 côtes en 1953.

Bilatéralisation, en février 1958, avec importante cavité sous-claviculaire gauche. Nette amélioration après séjour de deux ans en sanatorium, mais rechute, quelques mois plus tard, avec réouverture des lésions. B.K. +.

En décembre 1960, les signes fonctionnels pulmonaires sont en recrudescence : le malade est très dyspnéique et présente une toux grasse à prédominance matinale ; l'expectoration a considérablement augmenté de volume.

— Un hémogramme montre une leucocytose à 11.000.

— A l'examen de l'expectoration : présence d'une flore microbienne riche en cocci gram + et en protéus.

Un antibiogramme est pratiqué :

Pénicilline	±	*Kanamycine*	+ + +
Tifomycine	—	*Néomycine*	+ + +
Erythromycine	+ +	*Framycétine*	+ +
Terramycine	+		

On décide de mettre en œuvre un traitement local par aérosols de *Kanamycine :* deux séances par jour avec 250 mg de *Kanamycine* par séance.

Après deux jours de traitement, la courbe thermique est en légère ascension et se trouve à 38°,5 le sixième jour.

On supprime alors un aérosol ; deux jours après la température est revenue à la normale.

Le traitement est arrêté au bout de quinze jours :

— L'expectoration a perdu son aspect purulent et se trouve réduite à quelques crachats muqueux ;

— La toux a complètement disparu ;

— La dyspnée est améliorée ;

— La température est normale.

En résumé : Résultat satisfaisant malgré une légère réaction thermique en début de traitement.

OBSERVATION N° 27 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. P... M..., 57 ans, cultivateur.

Tuberculose pulmonaire bilatérale à type d'infiltration ulcéro-fibreuse des sommets, découverte en 1955. Alternance d'épisodes évolutifs et de périodes de stabilisation apparente. Antécédents de bronchite chronique.

Le malade présente assez fréquemment des poussées périodiques de surinfection bronchique avec petites élévations thermiques et exacerbation des symptômes fonctionnels.

En décembre 1960 :

— Température à 37°,5 - 38°.

— Courbe d'expectoration en augmentation (90 cm^3) ; crachats muco-purulents.

— Recrudescence de la toux.

— Dyspnée assez marquée.

— Une formule et numération sanguine montre une légère leucocytose à 10.500.

— L'analyse de l'expectoration met en évidence une flore microbienne assez abondante, essentiellement constituée de cocci gram + (staphylocoque surtout).

— Un antibiogramme est réalisé :

Pénicilline	+	*Kanamycine*	+ + +
Tifomycine	+ +	*Néomycine*	+ + +
Erythromycine	+ +	*Framycétine*	+ + +
Terramycine	±		

On institue un traitement par aérosols de *Kanamycine* (250 mg matin et soir).

— Dès les premières séances, la température décroît et se normalise au bout de 5 jours.

Le sujet paraît bien supporter les aérosols qui sont continués pendant un mois.

A la fin du traitement :

— La température oscille autour de 36°,8 - 37°,2.
— La purulence de l'expectoration est très diminuée ; son volume est passé à 20 cm³.
— La dyspnée, bien qu'améliorée, est toujours présente.
— La toux est devenue rare.

En résumé : Bon résultat.

OBSERVATION N° 28 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. V... J..., 36 ans, chaudronnier.
Tuberculose pulmonaire ayant débuté en 1946 par un infiltrat bacillifère du sommet gauche. En 1955, bilatéralisation des lésions ; présence d'une volumineuse cavité apicale droite, peu influencée par les antibacillaires et traitée par thoracoplastie droite de 4 côtes en 1958. Collapsus peu efficace.
Il s'agit d'un insuffisant respiratoire marqué, vieux bronchiteux chronique, porteur de bronchestasies importantes du côté droit.
En septembre 1960 :
— Expectoration franchement purulente et très abondante (200 cm³ par jour).
— Toux quinteuse fréquente.
— Dyspnée permanente avec paroxysmes élevés.
— Un hémogramme révèle l'existence d'une leucocytose à 12.000. L'examen cytobactériologique des crachats montre la présence de germes variés gram + et gram — avec prédominance des gram +.
On fait un antibiogramme :

Néomycine	+ +	*Kanamycine*	+ + +
Pénicilline	±	*Erythromycine*	+ +
Terramycine	—	*Tifomycine*	+ + +

Le 15 septembre, un traitement par aérosols de *Kanamycine* est entrepris (250 mg matin et soir).
Au bout d'une semaine, l'expectoration est moins épaisse ; cependant, son volume est toujours important (140 cm³).
On augmente alors la dose de *Kanamycine* (un aérosol de 500 mg plus un aérosol de 250 mg).
Le lendemain, l'expectoration se trouve augmentée et le restera durant cinq jours ; la toux n'est pas modifiée. Notons que le malade accuse une baisse de l'appétit et un état nauséeux ; la dyspnée est légèrement accrue.
Trois jours plus tard, les troubles précédents s'amendent spontanément.
La courbe d'expectoration va progressivement diminuer et après un mois de traitement se trouve réduite à 60 cm³ ; la purulence a nettement régressé ; la dyspnée est beaucoup moins importante. La toux est légèrement atténuée. La température est restée normale pendant toute la durée du traitement.

En résumé : Bon résultat.

COUVERTURES OPÉRATOIRES

OBSERVATION N° 9 (due à l'obligeance du Dr Zakarian).

M. C... L...

(L'histoire de la maladie a été vue précédemment.)

Les trois indications opératoires suivantes sont posées :

— Libération des adhérences de la base gauche.

— Décortication gauche.

— Thoracoplastie supérieure droite.

Les deux premières sont envisagées dans le but d'améliorer les examens fonctionnels ; la troisième dans l'intention de collaber les cavités du sommet droit.

La première intervention est réalisée le 19 novembre 1960 : pleurectomie gauche des deux plèvres et dissection du diaphragme.

Couverture antibiotique :

— *Pénicilline :* 10.000.000 d'unités par jour, réparties toutes les trois heures.

— *Kanamycine :* 1 g par jour, à raison de deux injections de 0,50 g matin et soir.

Dans les cinq premiers jours qui suivent l'acte chirurgical, la courbe thermique est le plus souvent au voisinage de 39°. Notons qu'un épanchement cloisonné s'est formé à la partie postérieure du poumon gauche. On a pratiqué quelques ponctions évacuatrices, qui ont ramené du sang noir, lysé. Après injection d'*Hydrocortisone* dans la poche pleurale, l'épanchement s'est tari et le malade est devenu apyrétique.

La diurèse a été normale.

L'hémicoupole diaphragmatique gauche a retrouvé sa mobilité. Néanmoins le poumon ne revenant que très lentement à la paroi, on n'attend pas ce résultat. On décide de rejeter la décortication et de pratiquer directement la thoracoplastie droite prévue.

Cette deuxième intervention a lieu le 22 décembre 1960 : thoracoplastie paravertébrale supérieure droite, sous-périostée ; résection des trois premières côtes seulement.

Couverture antibiotique :

— *Pénicilline :* 10.000.000 d'unités par jour.

— *Kanamycine :* 1 g par jour.

Le malade est subfébrile durant les trois premiers jours ; à partir du quatrième la température régresse et se normalise le cinquième jour.

Diurèse normale dans les suites opératoires.

En résumé : Résultat satisfaisant dans l'ensemble.

OBSERVATION N° 29.

M. de P... V..., 40 ans, ouvrier agricole.

Tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire dépistée en 1952 et traitée en avril 1953 par thoracoplastie gauche de cinq côtes. Collapsus efficace et stabilisation rapidement obtenue.

En décembre 1959 : rechute droite ; infiltrat bacillifère excavé du lobe supérieur droit. Traitement triple associé durant six mois ; amélioration radiologique discrète.

Le 18 juin 1960 : une thoracoplastie paravertébrale supérieure droite est réalisée ; résection des cinq premières côtes avec apicolyse.

Le malade reçoit quotidiennement, en temps que couverture opératoire :

— 2.000.000 d'unités de *Pénicilline*,

— 1 g de *Streptomycine*.

La température est subnormale durant les premiers jours.

Le cinquième jour :

— clocher thermique à 39°,5 ;

— à la radiographie : réaction liquidienne discrète au niveau du sommet droit.

On associe alors au traitement précédent la *Kanamycine* à raison de 1 g par jour en deux injections de 0,50 g.

Trois jours après : le malade est apyrétique et on note à la radiographie une disparition quasi-totale de l'épanchement.

Notons que la courbe d'urines est restée normale.

En résumé : Bon résultat.

RÉSULTATS

1° TRAITEMENT DE FOND DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

a) Sur l'état général :

Le poids.

— Chez 5 malades le poids est resté stationnaire.

— 5 autres malades ont présenté un amaigrissement allant de 1 à 1,800 kg.

— 14 malades ont grossi :

— de 4 à 6 kg (5 cas),
— de 2 à 3 kg (5 cas),
— de 1 à 2 kg (4 cas).

L'appétit.

— Il n'a pas été influencé dans 4 cas.

— Il a diminué dans 2 cas.

— Chez 2 malades, il a nettement diminué en début de traitement pour augmenter progressivement par la suite.

— Dans 16 cas, il a été amélioré dès la première quinzaine de traitement.

Moyennement chez 5 malades.

Beaucoup plus nettement chez 11 autres, parmi lesquels 5 présentaient une anorexie totale.

L'état des forces

— n'a pas été influencé (3 cas) ;

— a nettement diminué (1 cas) : le sujet a éprouvé une lassitude générale qui s'est atténuée dès l'arrêt du traitement ;

— dans 2 cas on a constaté au début une asthénie, puis une récupération progressive dès le deuxième mois ;

— les 18 autres malades ont vu leurs forces s'améliorer de façon continue (parmi ceux-ci 8 étaient particulièrement asthéniques).

b) Sur la température :

14 malades avaient des courbes thermiques normales ;

— dans 13 cas aucune perturbation n'a été enregistrée ;

— dans 1 cas, on a constaté dès les premières injections une poussée fébrile à 38°,5. Cinq jours plus tard et après administration des désensibilisants classiques, la température est redevenue normale sans qu'il ait été nécessaire d'inter-

rompre le traitement ; aucune variation n'a été relevée par la suite.

Chez 10 malades dont les courbes étaient fébriles ou subfébriles, l'efficacité du traitement a toujours été nette :

— dans 6 cas l'élévation thermique coïncidait avec une poussée évolutive de la tuberculose ; ces courbes ont en général amorcé leur régression au bout d'une semaine et se sont normalisées après quinze jours de traitement. Chez un de ces malades, dont la température stationnait au voisinage de 39° depuis plus d'un mois, la normalisation a été obtenue au bout d'une dizaine de jours ; néanmoins on a noté un mois plus tard, sous traitement, la brusque apparition de deux clochers fébriles à 40°, accompagnés de frissons et de sueurs. Le paludisme suspecté a été confirmé par les examens de laboratoire et immédiatement traité par médications spécifiques ; le malade est devenu apyrétique dès le lendemain ;

— Dans 2 cas la température oscillait continuellement entre 37°,5 et 38° depuis plusieurs mois ; ces deux malades ont vu leur courbe se rapprocher de la normale au bout de trois semaines chez l'un et d'un mois chez l'autre ;

— dans 1 autre cas, la courbe subissait périodiquement de petites élévations, vraisemblablement en rapport avec des épisodes de surinfection bronchique ; ces variations n'ont jamais été constatées pendant toute la durée du traitement.

Notons que quinze jours après l'arrêt des injections, les mêmes phénomènes ont de nouveau été observés ;

— enfin 1 malade présentait une courbe thermique particulièrement instable avec écarts journaliers très importants (36°,8 - 38°) ; huit jours après le début de la thérapeutique, l'allure de la courbe est devenue normale. Cependant, malgré la poursuite du traitement, l'aspect initial a été retrouvé deux mois plus tard.

c) **Sur les symptomes fonctionnels :**

Dans la grande majorité des cas, les symptômes fonctionnels pulmonaires ont nettement régressé sous l'influence du traitement. Remarquons que :

— dans 5 cas la dyspnée était nulle ou peu marquée et n'a pas été modifiée ;

— dans 7 cas la toux et l'expectoration étaient rares et n'ont été que peu influencées.

Le tableau suivant résume l'ensemble des résultats obtenus sur 19 malades plus ou moins dyspnéiques et qui, dans 17 cas,

présentaient une toux et une expectoration plus ou moins importantes.

	Bons résultats	Résultats moyens	Résultats nuls
Dyspnée	9	6	4
Toux	11	3	3
Expectoration	8	5	4

d) **Sur la vitesse de sédimentation :**

Chez 7 malades, la V.S. est demeurée stationnaire.
Chez 4, elle a été accélérée.
Chez 2, elle a été moyennement améliorée.
Chez 5 autres, elle a nettement diminué.

3 malades avaient des V.S. subnormales qui se sont encore améliorées.

1 V.S. est restée stationnaire à la 1re heure, mais s'est élevée à la 2e heure.

1 V.S. a été nettement améliorée à la 1re heure mais est restée stationnaire à la 2e heure.

1 autre a nettement régressé à la 1re heure, mais s'est élevée à la 2e heure.

Notons que chez 3 malades, la V.S. a subi des accélérations notables en cours de traitement, mais a progressivement diminué par la suite.

e) **Sur les examens bactériologiques :**

Chez 3 malades, les recherches de bacilles étaient négatives, elles le sont restées.

Chez 21 malades, l'expectoration contenait des bacilles :

— dans 10 cas, le traitement s'est montré inopérant ;

— dans 7 cas, on a obtenu des améliorations partielles (l'examen direct est devenu négatif).

Parmi ces 7 malades :

3 étaient constamment positifs aux examens optiques ;
3 autres n'étaient positifs que par intermittence aux examens directs, mais l'étaient constamment à la culture ;
1 n'était positif à l'examen direct ou à la culture que de manière discontinue.

— dans 4 cas, on a enregistré des négativations bactériologiques (examen direct et culture).

Sur ces 4 sujets :

3 étaient constamment positifs aux examens directs ;

1 n'était positif que par intermittence à l'examen direct ou à la culture.

f) Sur les images radiologiques :

Nos résultats seront interprétés en fonction :
— de l'ancienneté de la tuberculose,
— du type de lésions tuberculeuses.

Dans notre première classification, nous distinguerons 3 groupes :
— tuberculoses de découverte relativement récente (le début de la maladie remontant à moins de deux ans) ;
— poussées évolutives récentes sur des tuberculoses anciennes ;
— tuberculoses anciennes n'ayant pas manifesté d'épisodes évolutifs récents.

Les résultats les plus probants ont évidemment été enregistrés dans les deux premiers groupes étant donné qu'il s'agissait de lésions plus fraîches et partant, plus sensibles aux antibacillaires.

Ces deux groupes comprennent 5 malades ; dans l'un comme dans l'autre, nous avons obtenu :
— 3 bons résultats,
— 1 résultat moyen,
— 1 résultat nul.

Parmi les 6 bons résultats enregistrés au total, 3 doivent être considérés comme très satisfaisants (obs. n^{os} 1, 3 et 21).

Dans les tuberculoses anciennes, d'évolution lente, les améliorations ont été plus discrètes.

Sur les 14 malades de ce groupe, on a relevé :
— 5 résultats moyens,
— 3 résultats médiocres,
— 6 résultats pratiquement nuls.

Le tableau suivant résume l'ensemble des résultats radiologiques obtenus d'après l'ancienneté des lésions.

ANCIENNETÉ DES LÉSIONS		RÉSULTATS			
		Nuls	Médiocres	Moyens	Bons
Tuberculoses récentes...	5	1		1	3
Poussées évolutives sur tuberculoses anciennes	5	1		1	3
Lésions tuberculeuses anciennes	14	6	3	5	

Si l'on considère le type des lésions, nos meilleurs résultats ont été obtenus dans les formes ulcéro-nodulaires, poly-excavées qui constituent d'ailleurs la majorité des cas (14).

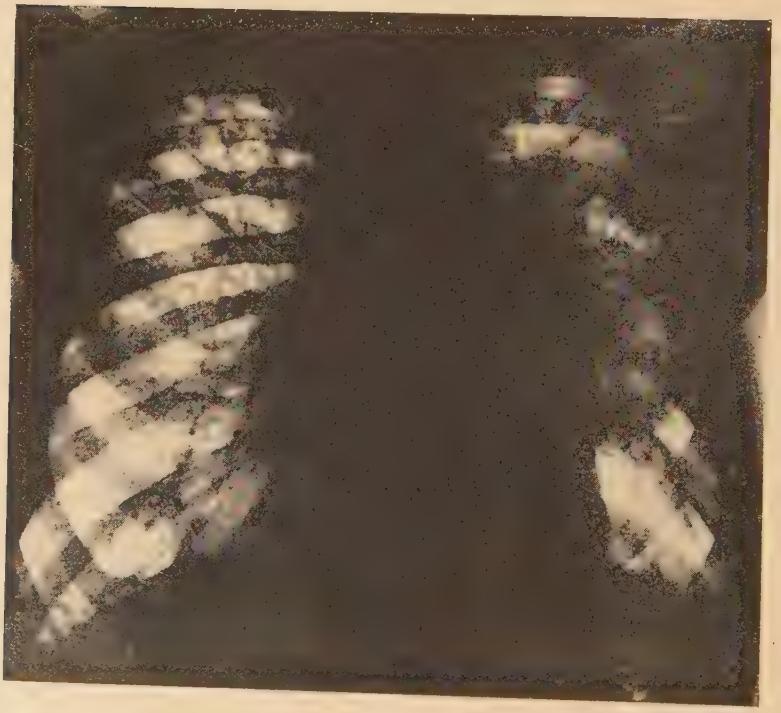
Dans les formes mono-excavées (7 cas), les améliorations ont été moins nettes.

Dans les formes nodulo-infiltratives dont le nombre de cas était toutefois restreint, nous avons obtenu 1 résultat nul et 1 résultat moyen.

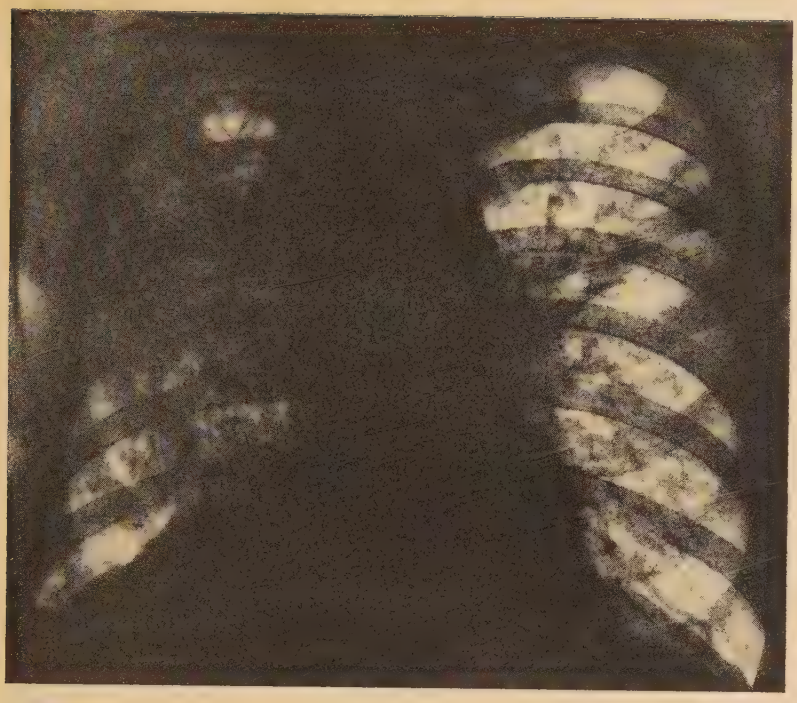
Tableau récapitulatif des résultats obtenus en fonction du type des lésions :

Type des lésions		Résultats			
		Nuls	Médiocres	Moyens	Bons
Tuberculoses unilatérales :					
Nodulo-infiltrative ...	1			1	
Mono-excavées	2	1		1	
Poly-excavée	1				1
Tuberculoses bilatérales :					
Nodulo-infiltrative ...	1	1			
Mono-excavées	5	2	1	2	
Poly-excavées	14	5	1	3	5

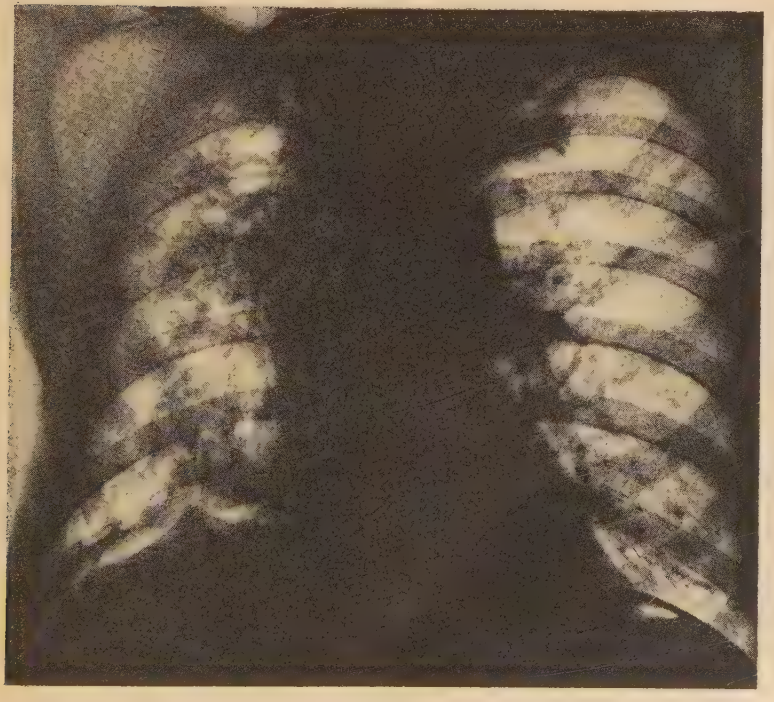
Observation n° 1.
Cliché du thorax avant traitement.



Observation n° 1.
Cliché du thorax après traitement par la *Kanamycine* (58 g).



Observation n° 3.
Cliché du thorax avant traitement.

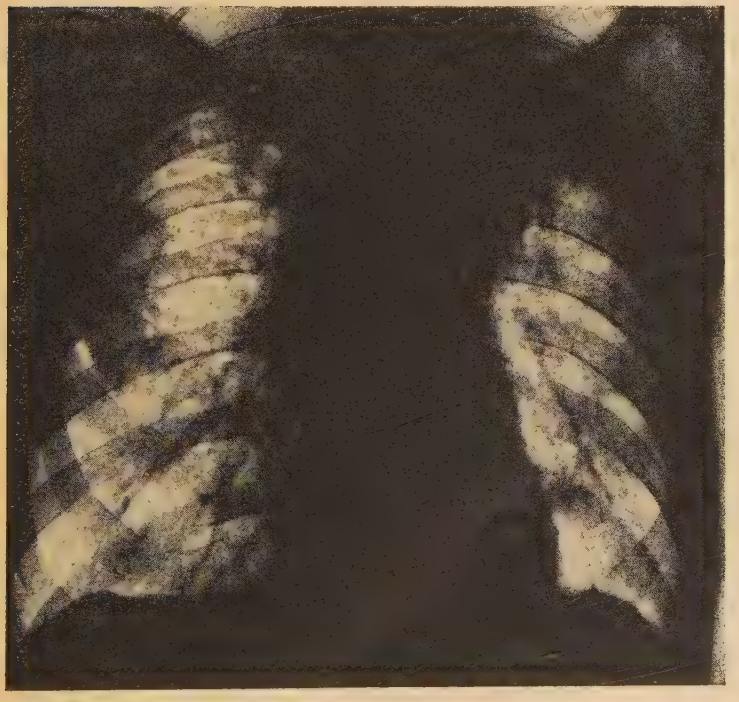


Observation n° 3.
Cliché du thorax après traitement par la *Kanamycine* (43 g).

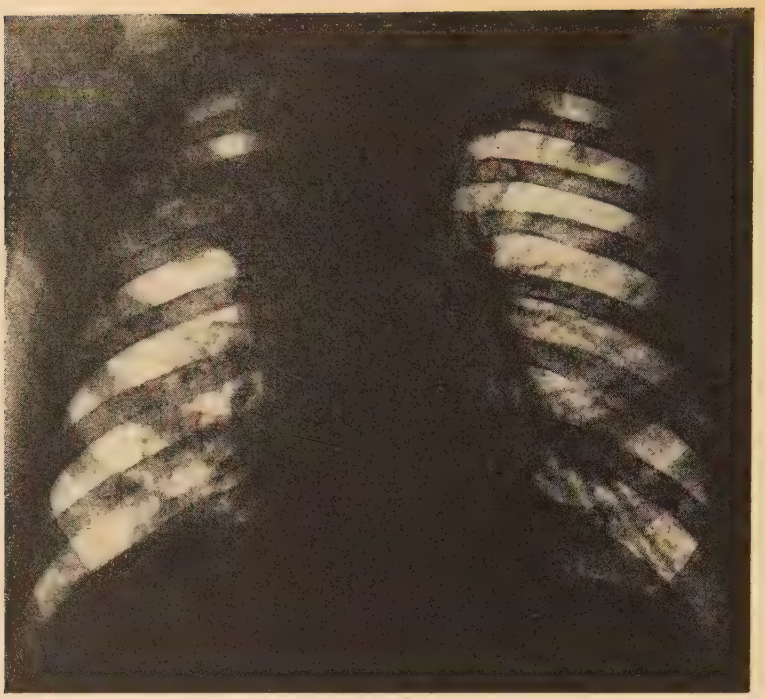
OBSERVATION N° 3.
Tomographie (9 cm) avant traitement.

OBSERVATION N° 3.
Tomographie (9 cm) après traitement par la *Kanamycine* (43 g).

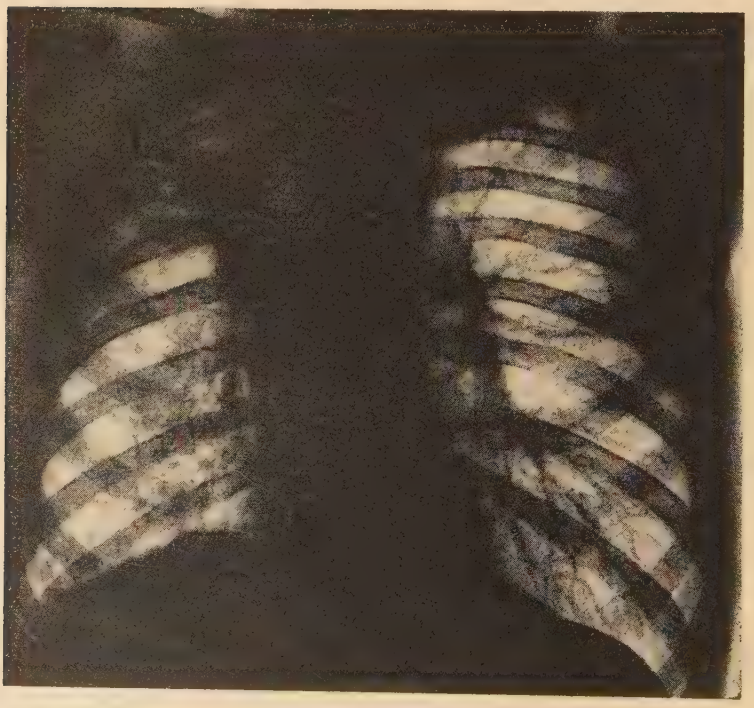
Observation n° 4.
Cliché du thorax avant traitement.



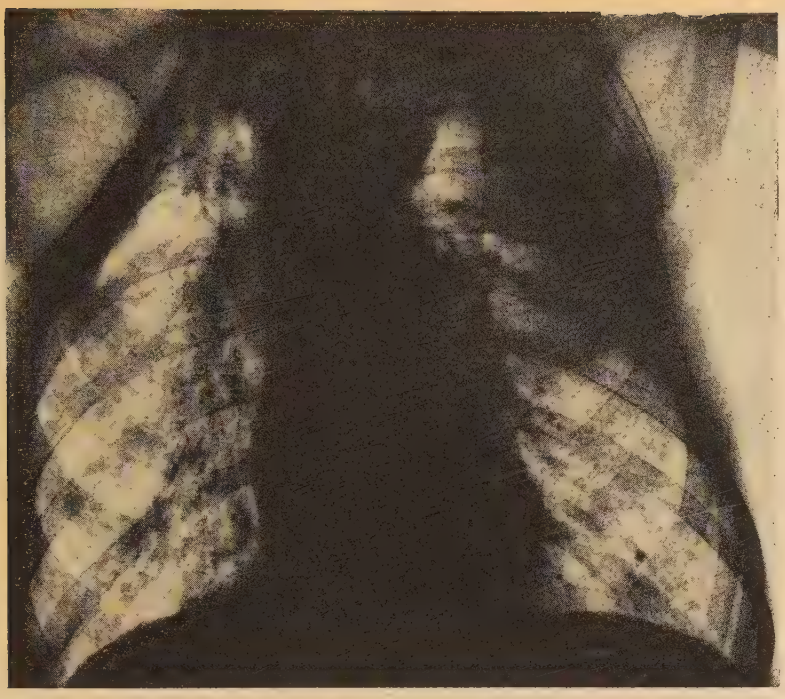
Observation n° 4.
Cliché du thorax après traitement par la *Kanamycine* (44 g).



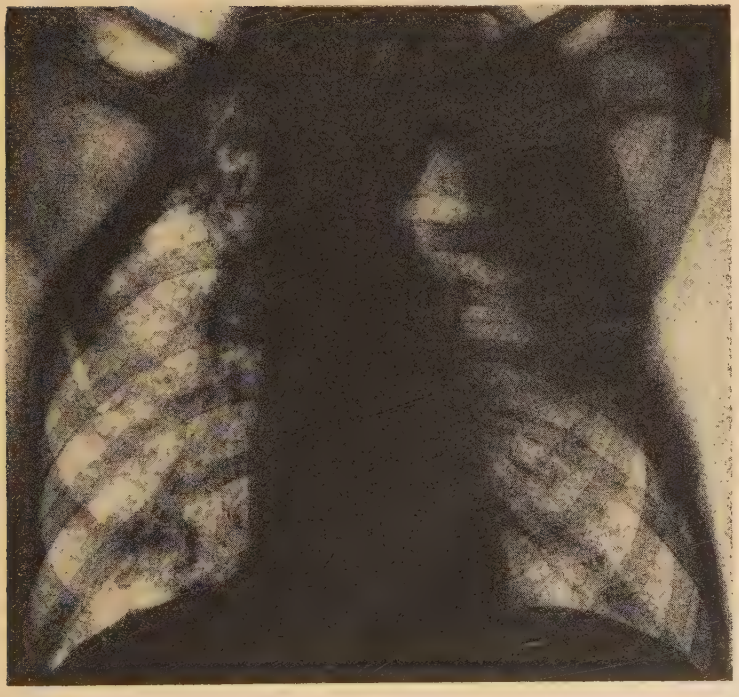
Observation n° 5.
Cliché du thorax avant traitement.



Observation n° 5.
Cliché du thorax après traitement par la *Kanamycine* (76 g).

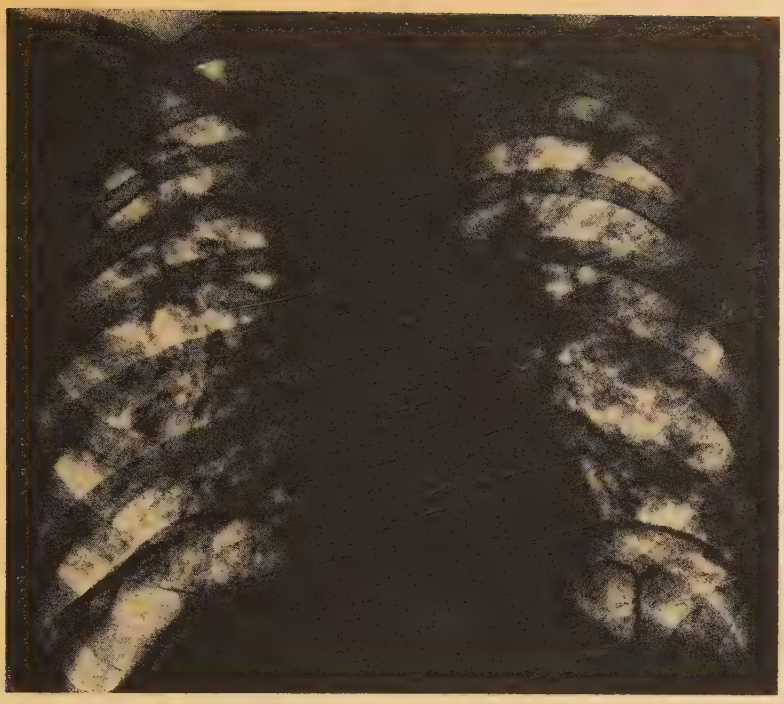


Observation n° 8.
Cliché du thorax avant traitement.

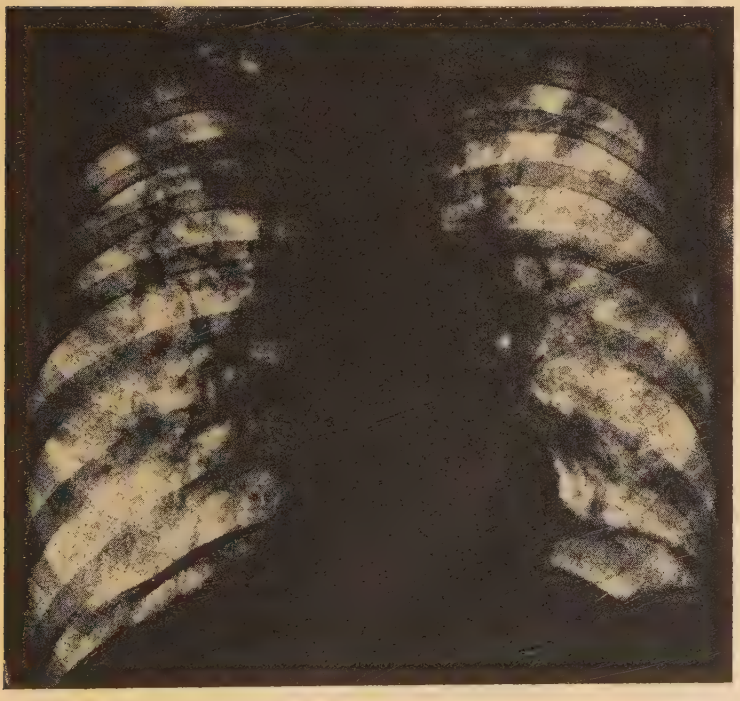


Observation n° 8.
Cliché du thorax après traitement par la *Kanamycine* (46 g).

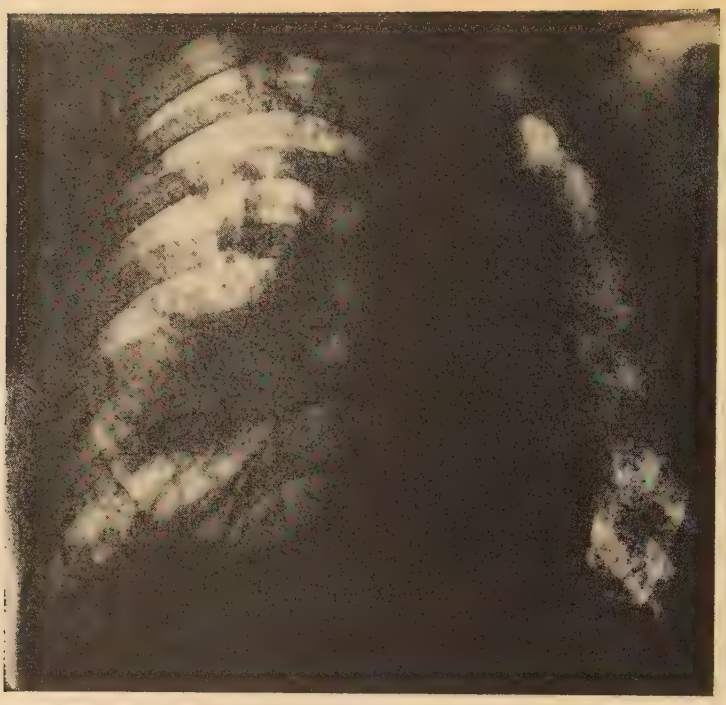
Observation n° 8.
Cliché du thorax 2 mois après arrêt du traitement.



Observation n° 16.
Cliché du thorax avant traitement.

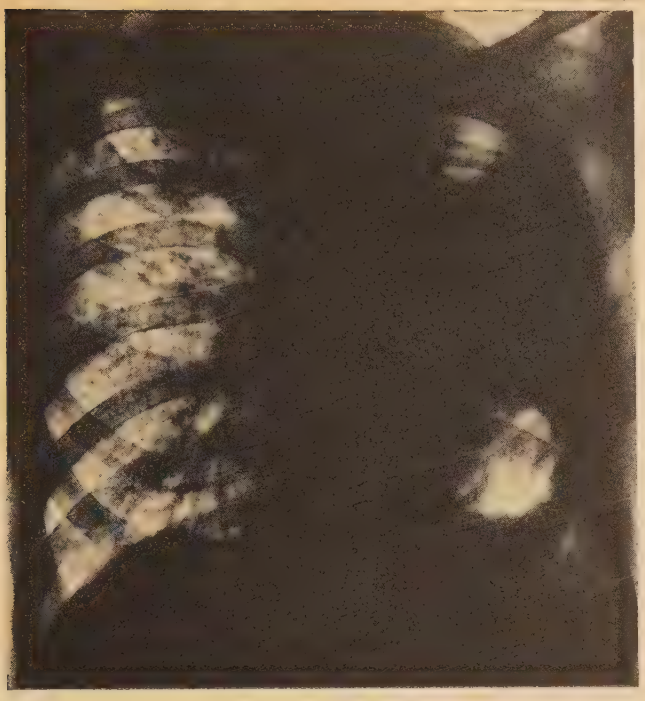


Observation n° 16.
Cliché du thorax après traitement par la *Kanamycine* (43 g).

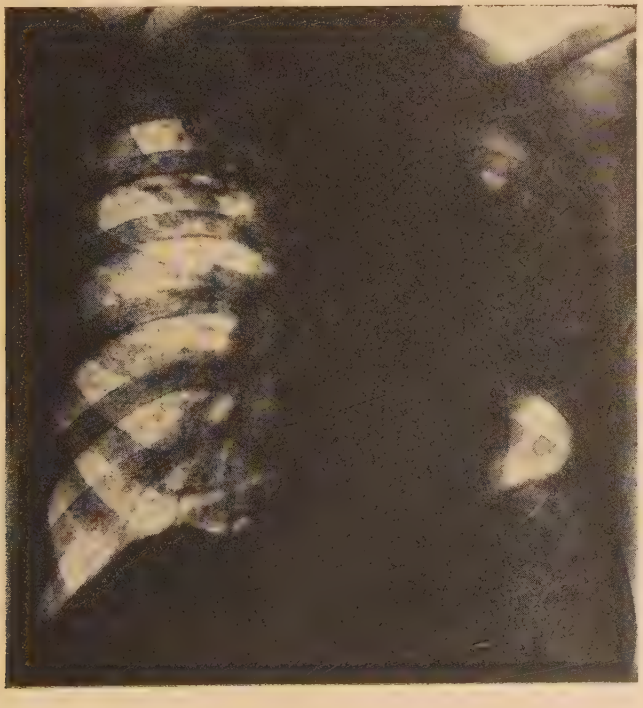


Observation n° 21.
Cliché du thorax avant traitement.

Observation n° 21.
Cliché du thorax après traitement par la *Kanamycine* (42 g).



Observation n° 22.
Cliché du thorax antérieur de 1 mois au début du traitement. (L'évolution récente, apicale droite, relatée dans l'observation, a été vue à la scopie quelque temps après ; elle ne figure donc pas sur ce cliché.)



Observation n° 22.
Cliché du thorax après traitement par la *Kanamycine* (56 g).

TOLÉRANCE

1° Tolérance locale :

Malgré la profondeur des injections, nos malades ont souvent signalé des phénomènes douloureux au point d'administration du produit. Ces douleurs n'ont en général pas été constantes : le plus souvent elles ont régressé après les premiers jours ; chez d'autres sujets, elles ont persisté plus longtemps, mais dans la grande majorité des cas, leur intensité a nettement diminué, après addition au solvant d'une faible quantité de novocaïne.

On n'a jamais observé d'abcès, ni de réactions cutanées dans les zones injectées ; parfois cependant, on a constaté de petites indurations sous-cutanées de résorption assez rapide.

2° Tolérance digestive :

Nous n'avons jamais relevé de troubles dans ce domaine.

Chez certains de nos vieux malades chroniques, aux fonctions digestives souvent perturbées, nous avons constaté une action favorable du traitement.

3° Phénomènes allergiques :

Les auteurs américains avaient noté la fréquence d'une éosinophilie sanguine (6 % des cas pour Bunn, 11 % pour Greey). Bien que discrète dans notre étude, nous l'avons tout de même observée dans certains cas :

— Chez un malade, l'éosinophilie, qui était à 3 % avant le début du traitement, s'est élevée à 5 % en fin de traitement.

— Chez un deuxième malade : de 3 % elle est passée à 9 %.

— Chez un troisième malade : elle était de 6 % avant les premières injections ; elle s'est élevée à 9 % en cours de traitement pour retomber à 7 % après arrêt de la *Kanamycine*.

Un de nos malades a présenté une légère réaction thermique en début de traitement.

4° Tolérance rénale :

Mis en garde par le Professeur Brouet contre les dangers d'un surdosage sanguin par défaut d'élimination, on a évité l'utilisation de la *Kanamycine* chez un sjuet présentant une légère albuminurie et chez un autre dont l'azotémie était moyennement élevée.

En cours de traitement, la surveillance rénale a été assurée de la façon suivante :

— Toutes les semaines :

• recherche de l'albuminurie.

— Tous les mois :
- recherche des cylindres granuleux dans le sédiment urinaire ;
- azotémie.

L'albumine.

Chez 21 de nos malades, l'albumine a toujours été absente dans les urines pendant toute la durée du traitement.

Chez un malade, elle était présente à l'état de traces avant le début du traitement et a été retrouvée, non augmentée, à l'occasion des trois premiers examens de contrôle ; par la suite, elle a spontanément disparu.

Chez un malade, l'albumine a été trouvée à l'état de traces en fin de traitement.

Chez un autre dont les urines étaient normales avant le traitement, des traces d'albumine sont apparues lors du deuxième et du troisième examen de contrôle, pour disparaître complètement par la suite.

Les cylindres granuleux.

Chez 3 malades, des cylindres granuleux en petit nombre existaient avant le début du traitement.

— dans 1 cas, ils n'ont plus été retrouvés à partir du troisième examen ;

— dans les 2 autres cas, ils ont continuellement été retrouvés, mais n'ont pas subi d'augmentation.

Chez 4 malades, ils étaient absents avant le traitement, mais sont apparus en nombre réduit, après des doses de *Kanamycine* de 20 à 30 g. Leur présence a cependant été transitoire, car un mois plus tard, ils n'ont plus été mis en évidence.

On n'a jamais constaté d'*hématurie.*

L'azotémie.

Elle n'a subi de variations pathologiques chez aucun des 24 malades traités.

Le volume des urines n'a jamais varié dans des proportions notables.

En conclusion, la néphrotoxicité souvent signalée par les auteurs américains paraît avoir été réduite, en ce qui concerne nos malades, malgré la posologie variable adoptée.

5° Toxicité sur la VIII^e^ paire crânienne :

1° *L'appareil vestibulaire.*

Sur 24 malades traités, un seul a présenté des troubles du type vestibulaire : sensations vertigineuses, état nauséeux permanent et vomissements fréquents ; l'épreuve de ROMBERG était positive et la démarche de type labyrinthique mal systématisée (obs. n° 7).

2° *L'appareil cochléaire.*

Pour des raisons déjà signalées, l'audiogramme n'a pu être pratiqué chez 10 de nos malades. L'appréciation de la tolérance cochléaire s'est donc fondée chez eux sur des critères purement subjectifs :

— 7 n'ont accusé aucun trouble auriculaire (ni bourdonnement, ni sifflement, ni hypocousie), malgré des doses de *Kanamycine* souvent supérieures à 50 g (76 g pour l'un d'entre eux).

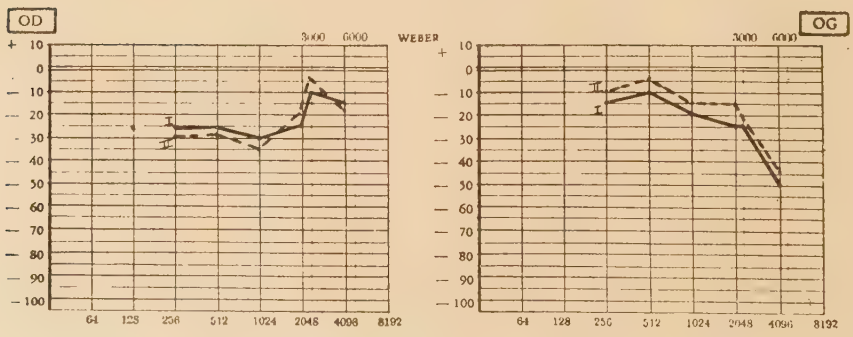
— 1 malade a accusé de légers bourdonnements d'oreilles après une dose de 90 g (la posologie avait été de 1 g par jour durant trois mois). Après réduction de la dose quotidienne à 0,50 g, les troubles n'ont plus été signalés ; le sujet a reçu une dose totale de 119 g.

— 2 malades ont présenté des bourdonnements d'oreilles plus importants malgré une quantité de *Kanamycine* relativement peu élevée (38 et 42 g). Notons que tous deux avaient signalé sous streptomycinothérapie (300 et 310 g) des troubles de cet ordre qui avaient été particulièrement violents chez l'un d'eux (obs. n° 21).

Chez 9 malades, des audiogrammes ont pu être pratiqués avant et en cours de traitement :

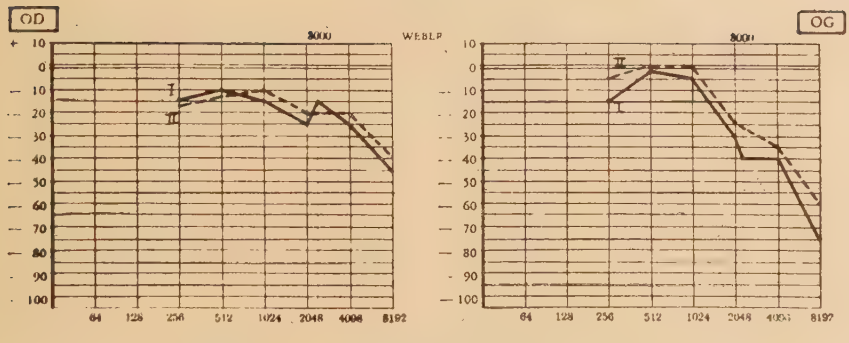
— dans 6 cas les courbes n'ont été que peu perturbées, l'atteinte n'ayant pas excédé 10 décibels. Chez certains, on note même une amélioration paradoxale du tracé (obs. n° 20 : gain de 20 décibels sur les fréquences 512 au niveau de l'oreille droite).

Observation n° 3.



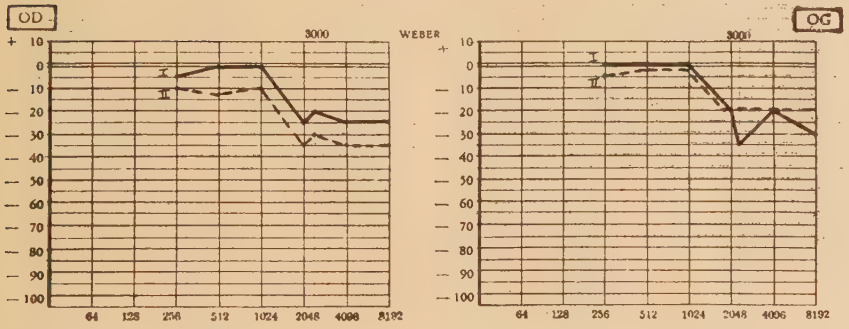
I. — Courbes audiométriques avant traitement (*S.M.Y.* : 95 g).
II. — Courbes audiométriques après 43 g *Kanamycine*.

Observation n° 10.



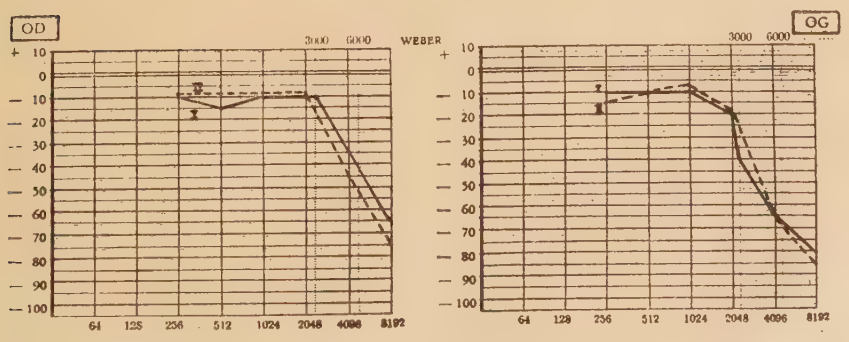
I. — Courbes audiométriques avant traitement (*S.M.Y.* : 560 g).
II. — Courbes audiométriques après 55 g de *Kanamycine*.

Observation n° 11.



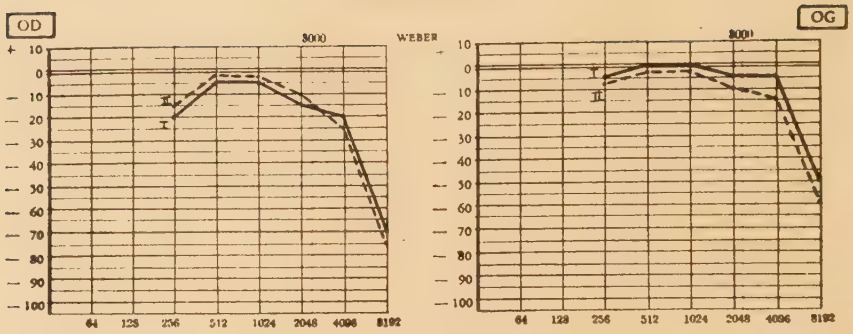
I. — Courbes audiométriques avant traitement (*S.M.Y.* : 630 g).
II. — Courbes audiométriques après 66 g de *Kanamycine*.

Observation n° 14.



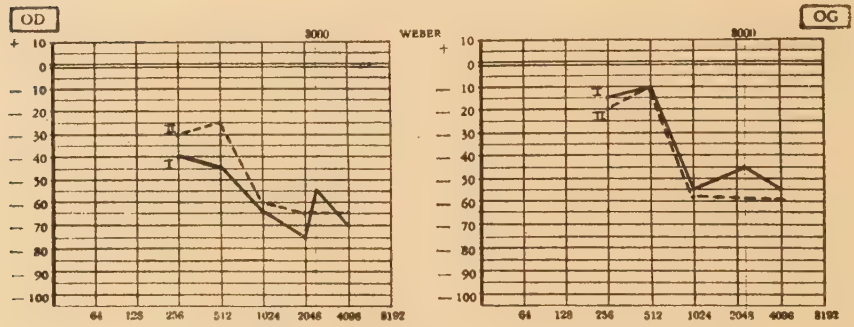
I. — Courbes audiométriques avant traitement (*S.M.Y.* : 145 g).
II. — Courbes audiométriques après 87 g de *Kanamycine*.

Observation n° 17.



I. — Courbes audiométriques avant traitement (*S.M.Y.* : 110 g).
II. — Courbes audiométriques après 36 g de *Kanamycine*.

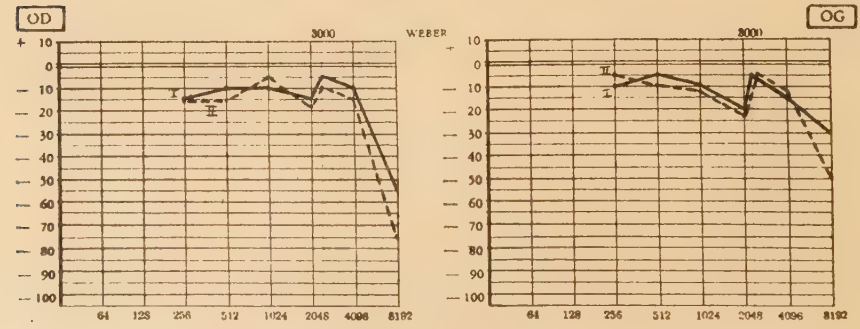
Observation n° 20.



I. — Courbes audiométriques avant traitement (*S.M.Y.* : 480 g).
II. — Courbes audiométriques après 39 g de *Kanamycine*.

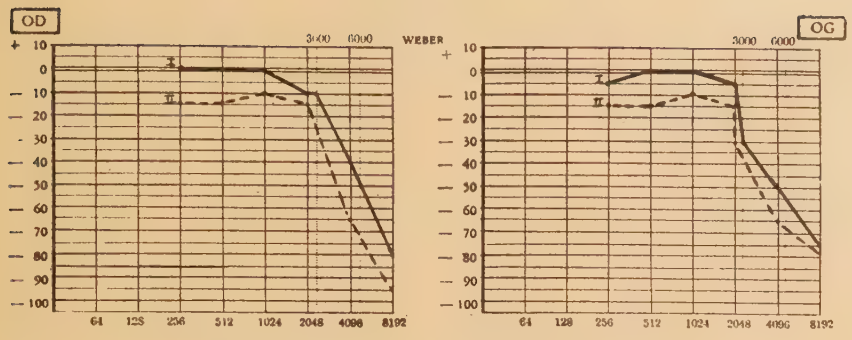
— dans 3 cas (obs. n°s 4, 7 et 16), on a observé une baisse de l'acuité auditive de l'ordre de 20 à 25 décibels, unilatérale dans 1 cas, bilatérale dans les 2 autres.

Observation n° 4.



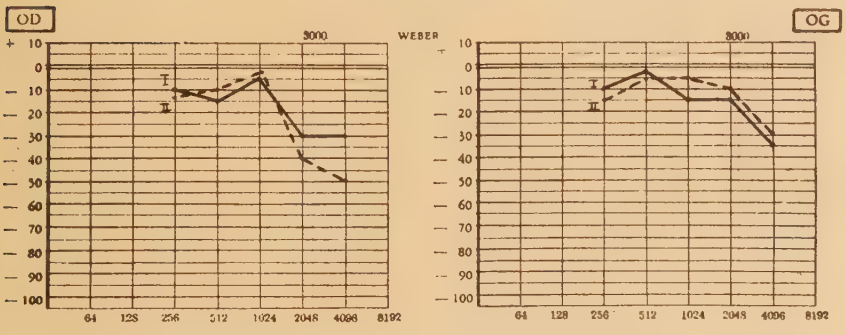
I. — Courbes audiométriques avant traitement (*S.M.Y.* : 730 g).
II. — Courbes audiométriquesa près 39 g de *Kanamycine*.

Observation n° 7.



I. — Courbes audiométriques avant traitement (*S.M.Y.* : 450 g).
II. — Courbes audiométriques après 28 g de *Kanamycine*.

Observation n° 16.



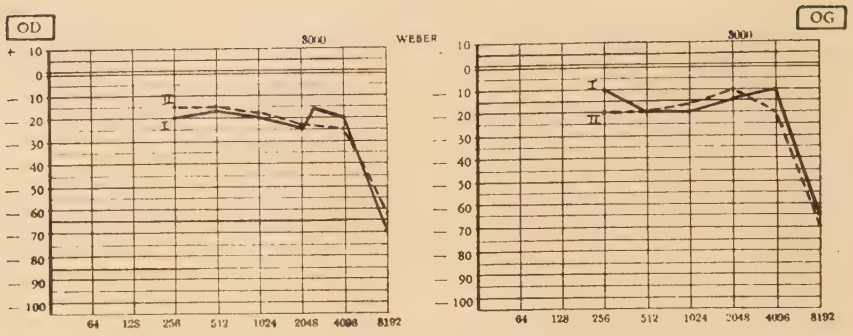
I. — Courbes audiométriques avant traitement (*S.M.Y.* : 340 g).
II. — Courbes audiométriques après 43 g de *Kanamycine*.

Remarquons que ces troubles audiométriques ont coïncidé 2 fois avec l'apparition de sifflements ou de bourdonnements auriculaires (obs. n^{os} 4 et 7). Le traitement a dû être arrêté chez un seul de ces malades ; outre son important déficit auditif, ce sujet présentait des signes évidents d'atteinte vestibulaire (obs. n° 7).

Pour 5 malades, nous ne disposons pas de courbes audiométriques faites avant le début du traitement. Néanmoins un premier audiogramme a été pratiqué en cours de traitement et un second après administration de doses supplémentaires de *Kanamycine* quelquefois importantes. En ce qui concerne ces malades, les constatations audiométriques sont évidemment moins probantes mais nous paraissent fournir tout de même des données intéressantes.

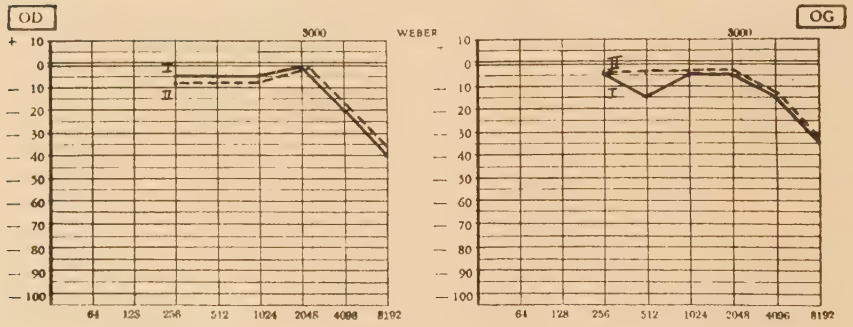
— dans 2 cas, les courbes audiométriques sont restées sensiblement stationnaires, alors que les doses de *Kanamycine* sont supérieures de 16 et 24 g par rapport à celles correspondant au premier examen (obs. n^{os} 12 et 15).

Observation n° 12.



I. — Courbes audiométriques après 40 g de *Kanamycine* (*S.M.Y.* : 465 g).
II. — Courbes audiométriques après une dose supplémentaire de 16 g de *Kanamycine*.

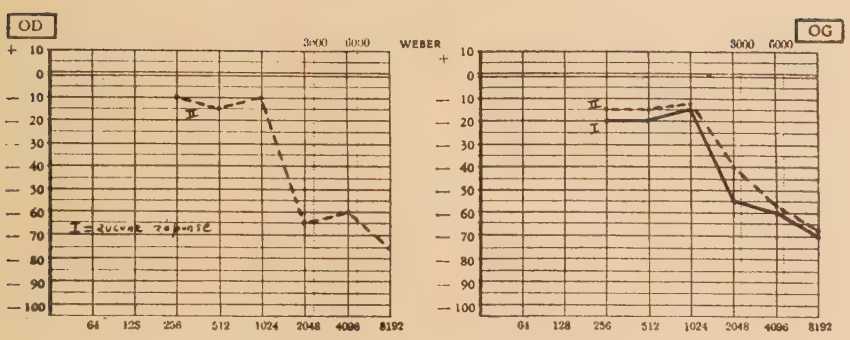
Observation n° 15.



I. — Courbes audiométriques après 45 g de *Kanamycine* (*S.M.Y.* : 430 g).
II. — Courbes audiométriques après une dose supplémentaire de 24 g de *Kanamycine*.

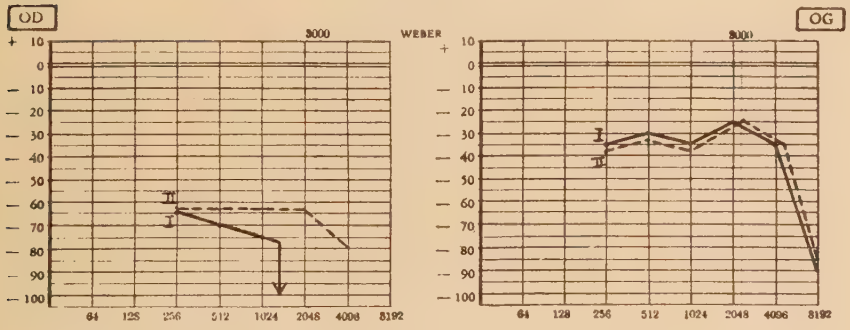
— dans 2 autres cas, la dose supplémentaire de *Kanamycine* reçue depuis le premier audiogramme s'élève à 73 et 36 g. Dans les 2 cas, la courbe est inchangée du côté gauche ; cependant, au niveau de l'oreille droite on observe une nette amélioration de la courbe. Ce fait est particulièrement spectaculaire dans le cas de l'observation n° 2 : l'audiogramme initial avait révélé une surdité totale au niveau de l'oreille droite ; l'examen suivant montre une courbe d'allure sensiblement identique à la courbe gauche (audition subnormale sur les basses fréquences, malgré des facultés auditives sérieusement compromises sur les hautes fréquences).

Observation n° 2.



I. — Courbes audiométriques après 83 g de *Kanamycine* (*S.M.Y.* : 2 kg).
II. — Courbes audiométriques après une dose supplémentaire de 53 g de *Kanamycine*.

Observation n° 13.

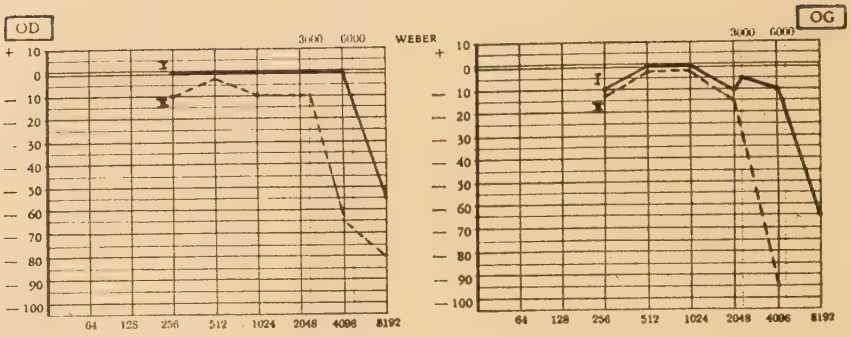


I. — Courbes audiométriques après 21 g de *Kanamycine* (*S.M.Y.* : 720 g).
II. — Courbes audiométriques après une dose supplémentaire de 36 g de *Kanamycine*.

Dans les 2 cas, l'amélioration de la courbe de conduction osseuse a été parallèle à celle de la conduction aérienne Remarquons que ces malades étaient tous deux porteurs d'une otite chronique droite. Il est possible que ce phénomène soit dû à une action de la *Kanamycine* sur les germes responsables de l'otite.

— Dans 1 cas, après une dose supplémentaire de 134 g de *Kanamycine* et perception par le malade de sifflements auriculaires soudainement apparus, nous avons constaté une baisse importante de l'acuité auditive sur les fréquences élevées (obs. n° 9).

Observation n° 9.



I. — Courbes audiométriques après 120 g de *Kanamycine* (*S.M.Y.* : 455 g).
II. — Courbes audiométriques après une dose supplémentaire de 134 g de *Kanamycine*.

Sur les basses et moyennes fréquences, cependant, la courbe ne montre aucune altération notable. Remarquons que ce sujet a reçu une dose totale massive de *Kanamycine* (254 g) sans avoir jamais constaté d'hypoacousie.

Le traitement a été interrompu pour éviter une extension de ce déficit auditif aux fréquences conversationnelles.

Au terme de ce chapitre, il semble que dans les limites de notre étude, la tolérance cochléo-vestibulaire ait été relativement satisfaisante. Ceci, si l'on tient compte du fait que beaucoup de nos malades ont reçu des doses élevées de *Kanamycine* (254 g dans un cas particulièrement sévère), et que d'autre part, leur appareil auditif avait été le plus souvent lésé par des doses antérieures parfois très importantes de *Streptomycine*.

2° AÉROSOLS

Les résultats ont été jugés sur les symptômes fonctionnels pulmonaires et sur la courbe thermique.

a) **Sur l'expectoration :**

Dans 3 cas, on a enregistré une nette régression du volume et de la purulence.

1 cas n'a été que peu modifié.

b) **Sur la dyspnée :**

Dans 1 cas, elle a été très favorablement influencée ; on a noté une disparition des accès paroxystiques, puis une amélioration du fond permanent.

Dans 2 cas, elle a été moyennement améliorée.
Dans 1 cas où le retentissement cardiaque était évident, elle n'a pas été modifiée.

c) **Sur la toux :**

Dans 2 cas, elle a été nettement améliorée.
Dans 1 cas, elle a été moyennement améliorée.
1 cas n'a été que peu influencé.

d) **Sur la courbe thermique :**

Chez 1 malade, la température était à 38° ; elle s'est normalisée après 5 jours de traitement.
Chez 3 malades, la température était normale avant le début du traitement :
— Dans 2 cas, elle l'est restée.
— Dans 1 cas, elle a subi une légère élévation en début de traitement, pour redevenir normale après réduction du dosage de la *Kanamycine*.

Tolérance

Des phénomènes d'intolérance à type de céphalées, réaction thermique, état nauséeux ont été observés.
Néanmoins ces troubles ont toujours été passagers ; ils ont disparu dans tous les cas, soit spontanément, soit après réduction ou fractionnement des doses de l'antibiotique.

3° COUVERTURES OPÉRATOIRES

— Chez 1 malade (obs. n° 9), l'emploi de la *Kanamycine* a précédé deux actes chirurgicaux, séparés par un mois d'intervalle et la *Pénicilline* lui a été associée dans les suites opératoires.
L'élévation de la courbe thermique (39°) constatée dès le lendemain de la première intervention coïncidait avec la présence à la radiographie, d'un épanchement pleural assez abondant. Le liquide sanguin ramené par la ponction et la défervescence thermique immédiate ont confirmé qu'il s'agissait d'une fièvre de résorption sanguine.
Quelle qu'ait été la couverture antibiotique, il semble donc que seule l'évacuation de cet épanchement pouvait normaliser la température, qui par la suite s'est d'ailleurs maintenue à la normale.
Lors de la seconde intervention, aucun incident n'est venu troubler les suites opératoires.
Dans l'ensemble, la *Kanamycine* paraît donc avoir donné un résultat satisfaisant chez ce malade.

— Dans le cas de l'observation n° 29, la *Kanamycine* a été associée à une couverture opératoire pré-existante, pour régulariser des suites perturbées par une légère réaction liquidienne avec clocher thermique à 39°,5, apparue le cinquième jour.

Dès le deuxième jour consécutif à l'administration de la *Kanamycine*, la température est tombée à 38°, pour devenir normale le troisième jour. Malgré l'absence de ponction, la réaction liquidienne d'origine vraisemblablement inflammatoire a manifesté une régression concomitante.

Dans ce dernier cas, l'action de la *Kanamycine* a donc été spectaculaire.

Tolérance

Aucun signe d'intolérance rénale n'a été observé chez ces deux malades : l'azotémie, très attentivement surveillée, n'a subi aucune variation pathologique ; l'albumine et les cylindres granuleux ont toujours été absents ; la courbe d'urines a été normale.

CONCLUSIONS

Nous nous sommes penchés sur l'étude de la *Kanamycine*, qui constitue le dernier apport dans le domaine de la chimiothérapie antituberculeuse.

L'indication majeure de son utilisation a été la résistance à la *Streptomycine* tant dans les formes anciennes que dans les formes plus récentes de la maladie.

— Sur le plan radiologique :

Nos résultats ont été satisfaisants, lorsque le traitement s'adressait à des lésions relativement récentes :

Très bons résultats	30 %
Bons résultats	30 %
Résultats moyens	20 %
Résultats nuls	20 %

Les tuberculoses anciennes aux lésions invétérées et profondément remaniées ont réagi plus faiblement :

Résultats moyens	36 %
Résultats médiocres	21 %
Résultats nuls	43 %

— Sur le plan bactériologique :

Les résultats sont moins favorables, bien que le pourcentage de négativations soit nettement plus élevé dans les formes chroniques que dans les formes récentes :

Négativations (3/4 des cas intéressent des tuberculoses anciennes constamment bacillifères).	19 %
Résultats partiels	33 %
Résultats nuls	48 %

— Sur le plan biologique :

La vitesse de sédimentation :

— a été nettement améliorée dans 33 % des cas ;
— a été moyennement améliorée dans 13 % des cas ;
— est restée stationnaire dans 33 % des cas ;
— a été aggravée dans 21 % des cas.

— Sur le plan clinique :

Dans la très grande majorité des cas, le traitement s'est montré efficace, tant sur les signes généraux que sur les symptômes fonctionnels pulmonaires.

En raison du large spectre antibactérien de la *Kanamycine* et de son activité sur la plupart des germes résistants aux antibiotiques usuels, son emploi sous forme d'aérosols s'est avéré utile dans le traitement local des surinfections bronchiques, si fréquentes au cours des tuberculoses chroniques.

Pour ces mêmes raisons et pour la synergie de son association avec la *Pénicilline*, la *Kanamycine* nous a donné satisfaction en tant que couverture antibiotique en chirurgie pulmonaire.

La tolérance

Dans le cadre de nos observations, la toxicité rénale s'est réduite à une irritation discrète, passagère et rarement observée.

Sur le plan auditif, notre étude a confirmé le tropisme cochléaire de la *Kanamycine ;* toutefois, si l'on considère les différentes doses administrées d'une part et les réactions enregistrées d'autre part, il semble que cette toxicité soit soumise à des variations individuelles. A cet effet, les deux exemples les plus significatifs nous sont fournis par les observations n° 7 et n° 9. Dans un cas, des signes de souffrance cochléo-vestibulaire, apparus après une dose peu importante de *Kanamycine* (28 g), ont nécessité une interruption précoce du traitement ; dans l'autre cas, la bonne tolérance auditive a permis l'administration d'une quantité très élevée de *Kanamycine* (254 g).

Vu et approuvé,
Le Président du Jury,
P. LAVAL.

Vu et approuvé,
Le Doyen,
G. MORIN.

Vu et permis d'imprimer.
Aix, le 18 février 1961.
Le Recteur : J. BLACHE.

BIBLIOGRAPHIE

ANDRIEU (G.), MONNIER (J.) et BOURSE (R.). — Un nouvel antibiotique : la Kanamycine. Etude expérimentale *in vitro*. (*Presse Méd.*, 4 novembre 1959, 67 : 718-719.)

Antibiotic spectrum of Kanamycin. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, April 1958, 13 (1) : 16.)

AUDRIN (J.). — Etude de l'activité antituberculeuse de la Kanamycine sur 142 souches de bacilles tuberculeux. (*Annales de l'Institut Pasteur*, avril 1960, tome 98, n° 4, pp. 615-617.)

AUDRIN (J.). — Sensibilité à la kanamycine de 142 souches de bacilles. (*Revue de Tuberculose et de Pneumologie*, tome 24, n° 2-3-, 1960, pp. 370-372.)

BATISSE (Christian). — Contribution à l'étude clinique d'un nouvel antibiotique : la Kanamycine. (Thèse, Paris, 1959.)

BERGER (S.H.) and WEHRLE (P.F.). — Kanamycin serum levels in infants and children. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 136-139.)

BERGER (S.H.), BERGSTROM (W.H.) and WEHRLE (P.F.). — Renal clearance of Kanamycin in children. (*Antibiotic Ann.*, 1958-1959, pp. 684-686.)

BERMAN (L.B.) and KATZ (S.). — Kanamycin nephrotoxicity. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 149-156.)

BERNARD (Et.), PALEY (P.Y.), ARNAUD (G.). — Sur l'action toxique cochléo-vestibulaire de la Dihydrostreptomycine. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 avril 1950, n° 13-14, pp. 583-587.)

BERNARD (Et.). — Acquisitions récentes en chimiothérapie anti-tuberculeuse. Colloque. (*Le Poumon et le Cœur* 1959, n° 10.)

— Guérison de la tuberculose et guérison du tuberculeux. (*Maroc Médical*, 1957, 36, n° 386, pp. 619-622.)

BOGER (W.P.) and GAVIN (J.J.). — Kanamycin : its cerebrospinal fluid diffusion, renal clearance, and comparison with streptomycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 677-683.)

BOWEN (J.F.), JONES (J.M.), NASK (E.S.), RILEY (E.A.), SIMPSON (D.G.) and MC CLEMENT (J.H.). — Clinical experience with Kanamycin in chronic pulmonary tuberculosis. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 163-165.)

BROUET (G.), MARCHE (J.), CHEVALLIER (J.), LIOT (F.), LEMEUR (G.) et BERGOGNE (M^me^). — Etude expérimentale et clinique de la Kanamycine dans l'infection tuberculeuse. (*Revue de Tuberculose et de Pneumologie*, 1959, tome 23, n° 10-11, pp. 949-988.)

BROUET (G.). — Les nouvelles médications antituberculeuses. (*Revue du Praticien*, 21 janvier 1960, tome 10, n° 3, pp. 267-276.)

BUNN (P.A.), BALTCH (A.) and KRAJNYAK (O.). — Clinical experience with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 109-121.)

BUNN (P.A.) and BALTCH (A.). — Clinical experiences with Kanamycin. (*New Engl. J. Med.*, October 2, 1958, 259 : 659-662.)

BUNN (P.A.). — The case for Kanamycin. (*General Practitioner*, July 1959, 20: 23.)

Clinical use of Kanamycin. — Report from the Conference on Basic and Clinical Research of New Antibiotic, Kanamycin, July 10-11, 1958. (*Medical Science*, August 10, 1958, 4 : 159-167.)

Committee of Chmotherapy for Tuberculosis, I. Donomae, Chairman Clinical studies of Kanamycin treatment of pulmonary tuberculosis. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 166-187.)

CRON (M.J.), JOHNSON (D.L.), PALERMITI (F.M.), PERRON (Y.), TAYLOR (H.O.), WHITEHEAD (D.F.) and HOOPER (I.R.). — Kanamycin, I. Characterization

and acid hydrolysis studies. (*J. Am. Chem. Soc.*, February 5, 1958, 80 : 752-753.)

Cron (M.J.), Fardig (O.B.), Johnson (D.L.), Schmitz (H.), Whitehead (D.F.), Hooper (I.R.) and Lemieux (R.U.). — Kanamycin. II. The Hexosamine units. (*J. Am. Chem. Soc.*, May 5, 1958, 80 : 2342.)

Cron (M.J.), Fardig (O.B.). Johnson (D.L.), Whitehead (D.F.), Hooper (I.R.) and Lemieux (R.U.). — Kanamycin. IV. The structure of Kañamycin. (*J. Am. Chem. Soc.*, August 5, 1958, 80 : 4115.)

Cron (M.J.), Evans (D.L.), Palermiti (F.M.), Whitehead (D.F.), Hooper (I.R.), Chu (P.) and Lemieux (R.U.). — Kanamycin. V. The structure of Kanosamine. (*J. Am. Chem. Soc.*, September 5, 1958, 80 : 4741-4742.)

Cron (M.J.), Fardig (O.B.), Johnson (D.L.), Palermiti (F.M.), Schmitz (H.) and Hooper (I.R.). — The chemistry of Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 27-30.)

Cronk (G.A.) and Naumann (D.E.). — Clinical and laboratory studies with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 158, 76 (Art. 2) : 308-318.)

— The absorption and excretion of Kanamycin in human beings. (*J. Lab. Clin. Med.*, June 1959, 53 : 888-895.)

Davies (F.). — Clinical evaluation of the new antibiotic : Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 129-135.)

Donomae (I.), Gomi (J.), Horai (Z.), Kaida (K.), Kawaai (N.), Komori (Y.), Kitamoto (O.), Naito (M.), Oka (S.), Shimamura (K.) and Sunahara (M.). — Clinical studies on the treatment of pulmonary tuberculosis with Kanamycin. (*Japan. J. Clin. Tuberc.*, August 1958, 17 : 525-541 ; thru : *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, February 1959, 79 : 54.)

Duke (V.J.), Katz (S.), Donohoe (R.F.) and Fedorko (J.). — A critical evaluation of Kanamycin in severe infections. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 595-604.)

Dunner (E.). — Highlights of the 17th Veterans Administration. Armed Forces conference on the Chemotherapy of Tuberculosis. (*Antibiotic Med. and Clin. Therapy*, April 1958, 5 : 270-272.)

Eisenberg (G.M.), Weiss (W.) and Flippin (H.F.). — *In vitro* activity against selected problem pathogens. (*Am. J. Clin. Path.*, March 1959, 31 : 267-272.)

Finegold (S.M.), Winfield (M.E.), Aronsohn (R.B.), Hewitt (W.L.) and Guze (L.B.). — Clinical experience with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 319-347.)

Finegold (S.M.), Winfield (M.E.), Nishizawa (A.), Kantor (E.A.), Kvinge (V.E.) and Hewitt (W.L.). — Clinical evaluation of Kanamycin. (**Antibiotics Ann.**, 1958-1959, pp. 606-622.)

Finegold (S.M.) and Kantor (E.A.). — Long-term follow-up on ototoxicity and nephotoxicity of Kanamycin. (*Clin. Research*, January 1959, 7 : 73-74.)

Finland (M.). — Kanamycin. (*Lancet*, July 26, 1958, 2 : 209-211.)

— Antibiotics for staphylococcal infection. (*Med. Clin. N. America*, September 1958, 42 : 1179-1194.)

— Summary of the monograph on the basic and clinical research of the new antibiotic, Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 391-408.)

— The current status of Erythromycin, Kanamycin, Novobiocin, Oleandomycin, Ristocetin ad Vancomycin, with particular reference to their use in staphylococcal disease. (Panel discussion.) (*Antibiotic Ann.*, 1958-1959, pp. 1051-1072.)

— The staphylococcus problem and antistaphylococcal antibiotics. (*General Practitioner*, July 1959, 20 : 114-122.)

Fitzpatrick (F.K.). — Studies with Kanamycin against *Mycobacterium tuberculosis*. (*Can. J. Microbiol.*, June 1959, 5 : 305-309.)

Frost (J.O.), Daly (J.F.) and Hawkins (J.E., Jr.). — The ototoxicity of Kanamycin in man. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 700-707.)

Gourevitch (A.), Hunt (G.A.) and Lein (J.). — Antibacterial activity of Kanamycin. (*Antibiotics and Chemotherapy*, March 1958, 8 : 149-159.)

GOUREVITCH (A.), PUGLISI (T.A.), ROSSOMANO (V.Z.), TYNDA (J.) and LEIN (J.). — Microbiological properties of Kanamycin. (*Soc. Am. Bacteriologists, Proc.*, 1958, pp. 93 : M 119.)

GOUREVITCH (A.), TYNDA (J.), PUGLISI (T.A.) and LEIN (J.). — Studies on the mechanism of action of Kanamycin. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 784-789.)

GREEY (P.H.) and WIGHTMAN (K.J.R.). — Kanamycin : experience in selected cases. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 224-227.)

HAWKINS (J.E., Jr.), FROST (J.O.) and DALY (J.F.). — The ototoxicity of Kanamycin in tuberculous patients. (*Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, 18th, Transactions*, February 1959, pp. 339-342.)

HAWKINS (J.E.). — Ototoxicity of Kanamycin. (*Presented at the American Otological Society, Hot Springs, Virginia*, March 1959.) To be published in fall of 1959 in the Annals of Otology, Rhinology and Laryngology, according to the author.

HEWITT (W.L.) and FINEGOLD (S.M.). — Laboratory studies with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1959, 76 (Art. 2) : 122-128.)

HÚNT (G.A.) and MOSES (A.J.). — Kanamycin treatment of experimental infections in mice. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 8187.)

KANAI (K.) and YANAGISAWA (K.). — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis. (*Japan. J. Med. Sci. and. Biol.*, October 1957, 10 : 363-366.)

KANAI (K.), KATSUYAMA (S.), NAKAJIMA (M.) and YANAGISAWA (K.). — *In vitro* activities of Kanamycin against tubercle bacilli. (*Japan. J. Med. Sci. and Biol.*, October 1957, 10 : 367-371.)

KANAI (K.) and YANAGISAWA (K.). — Studies on Kanamycin. III. Effect of Kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pigs. (*Japans. J. Bacteriol.*, January 1958, 13 : 1-6 ; thru : *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, August 1958, 78 : 45.)

KANAI (K.), NAKAJIMA (M.) and YANAGISAWA (K.). — Studies on Kanamycin. VI. The therapeutic effect of streptomycin and isoniazid in guinea pigs infected with Kanamycin resistant tubercle bacilli. (*Japan. J. Bacteriol.*, 1958, 13 (6) : 496-497 ; thru : *Biological Abstracts*, May 7, 1959, 33 : 26885.)

Kanamycin and Raromycin. Two antibiotics with unusual properties. (*Medical Sci.*, December 25, 1957, 2 : 17-19.)

Kanamycin for resistant staphylococcus infection. (*Medical Science*, April 25, 1958, 3 : 479-480.)

Kanamycin (KM) ; Study 21. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, April 1958, 13 (1) : 3.)

Kanamycin (KM) ; Study 21. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, July 1958, 13 (2) : 3.)

Kanamycin (KM) ; Study 21. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, October 1958, 13 : 23.)

Kanamycin, a new antibiotic. (*Am. Profess. Pharmacist*, May 1958, 24 : 371-372.)

Kanamycin. (*Can. Med. Assoc. J.*, June 15, 1958, 78 : 960.)

Kanamycin. (*Deut. Med. Wochschr.*, August 1, 1958, 83 (31) : 1343-1344.)

Kanamycin toxicity. (*Quarterly Progress Report of the VA-AF Study on the Chemotherapy of Tuberculosis*, October 1958, 13 : 58-60.)

Kanamycin found to be effective against the tubercle bacillus. (*Am. Profess. Pharmacist*, October 1958, 24 : 786.)

KUNIN (C.M.) and FINLAND (M.). — Susceptibility and cross resistance of bacteria to Streptomycin, Neomycin, Paromomycin and Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 42-43.)

KUNIN (C.M.), WILCOX (C.), NAJARIAN (A.) and FINLAND (M.). — Susceptibility and cross-resistance of bacteria to four related antibiotics : Kanamycin, Paromycin, Neomycin and Streptomycin. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, November 1958, 99 : 312-316.)

LUTZ (A.), WITZ (M.) et SCHAFFER (A.). — Recherches sur l'évolution de la résistance de germes du genre proteus aux antibiotiques usuels de 1950 à 1958.

L'action *in vitro* de la Novobiocine, de la Kanamycine, de la Nitrofurantoïne et des Sulfamides. (*Ann. Inst. Pasteur*, octobre 1958, 95 : 413-423.)

MAEDA (K.), MURASE (M.), MAWATARI (H.) and UMEZAWA (H.). — Degradation studies on Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A.), March 1958, 11 (3) : 73-76.)

MAEDA (K.), UEDA (M.), YAGISHITA (K.), KAWAJI (S.), KONDO (S.), MURASE (M.), TAKEUCHI (T.), OKAMI (Y.) and UMEZAWA (H.). — Studies on Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A.), September 1957, 10 (5) : 228-231.)

MORIKUBO (Y.), YAMAZAKI (S.), TAKEUCHI (T.), HIKIJI (T.) and UMEZAWA (H.). — — Inhibition of the bacteriostatic effect of Kanamycin by brain. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), January 1959, 12 : 24-25.)

— Cross resistance relation between streptomycin and Kanamycin in *E. coli* and *Mycobacterium* 607. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), January 1959, 12 : 28-29.)

NAUNTON (R.F.) and WARD (P.H.). — Ototoxicity of Kanamycin sulfate in the presence of compromised renal function. (*A.M.A. Arch. Otolaryngol.*, April 1959, 69 : 398-399.)

NICKEL (L.) et HOFMANN (P.). — Essai clinique de la Résistomycine (Kanamycine Bayer) dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Münch. Med. Wschr.*, 25 mars 1960, 102, n° 13, 649-652.)

OGAWA (H.) and ITO (T.). — Chemistry of Kanamycin. I. Degradation products of Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), November 1957, 10 (6) : 267.)

OGAWA (H.), ITO (T.), INOUE (S.) and KONDO (S.). — Chemistry of Kanamycin. II. The degradation compound « B » of Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A.), March 1958, 11 (3) : 70-71.)

PATNODE (R.A.) and HUDGINX (P.C.). — Effect of Kanamycin on *Mycobacterium tuberculosis* « in vitro ». (*Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, July 1958, 78 : 138-139.)

PETIT (M.). — Essai d'un nouvel antibiotique, la Kanamycine, dans le traitement du tuberculeux pulmonaire chronique ou diabétique. (Thèse, Paris, 1960.)

RAYBAUD (A.). — La Kanamycine dans les maladies infectieuses. (*Provence Médicale*, septembre 1959.)

ROUTIER (J.), LENGRAND (J.), MARTIN (H.), LE GAM (J.), AUDRIN (J.). — Premiers essais de traitement par la Kanamycine de tuberculoses pulmonaires invétérées. (*Revue de la Tuberculose.*)

SCHWARTZ (W.S.). — Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. (*Conference on the Chemotheray of Tuberculosis, 18th, Transactions*, February 1959, pp. 343-351.)

SHAPIRO (M.) and HYDE (L.). — Kanamycin in pulmonary tuberculosis. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 708-710.)

SIEGL. — La Kanamycine : Etude expérimentale et clinique en dehors de la tuberculose. (Thèse Bordeaux, 1960.)

SIMPSON (D.G.), NASH (E.S.), RILEY (E.A.), JONES (J.M.) and MCCLEMENT (J.H.). — Kanamycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. (*Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, 18th, Transactions*, February 1959, pp. 335-338.)

STEENKEN (W., Jr.), MONTALBINE (V.) and THURSTON (J.R.). — The antituberculous activity of Kanamycin *in vitro* and in the experimental animal (guinea pig). (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2.) : 103-108.)

— The antituberculous activity of Kanamycin *in vitro* and in the experimental animal (guinea pig). (*Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, January 1959, 79 : 66-71.)

TAKEUCHI (T.), HIKIJI (T.), NITTA (K.), YAMAZAKI (S.), ABE (S.), TAKAYAMA (H.), and UMEZAWA (H.). — Biological studies on Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), May 1957, 10 (3) : 107-114.)

TAKEUCHI (T.), NOMURA (T.), WAKAZAWA (T.), HIKIJI (T.), YAMAZAKI (S.), NITTA (K.), SHIMIZU (Y.), TAKAYAMA (H.) and UMEZAWA (H.). — Studies on chronic toxicity of Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), September 1958, 11 : 207-211.)

TISCH (D.E.), HUFTALEN (J.B.) and DICKISON (H.L.). — Pharmacological studies with Kanamycin. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 44-65.)

UMEZAWA (H.), UEDA (M.), MAEDA (K.), YAGISHITA (K.), KONDO (S.), OKAMI (Y.), UTAHARA (R.), OSATO (Y.), NITTA (K.) and TAKEUCHI (T.). — Production and isolation of a new antibiotic, Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), September 1957, 10 (5) : 181-188.)

UMEZAWA (S.), ITO (Y.) and FUKATU (S.). — The partial structure of Kanamycin. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), May 1958, 11 (5) : 120-121.)

— Studies on Kanamycin. II. Structural evidence for mono-o-methyl-deosystreptamine. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), July 1958, 11 (4) : 162.)

UMEZAWA (H.). — Kanamycin : its discovery. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 20-26.)

VIGNERON (A.). — La Kanamycine en urologie. (*La Revue Médicale Française*, juin 1959, n° 6.)

WEISS (W.), EISENBERG (G.M.) and FLIPPIN (H.F.). — Kanamycin in pulmonary tuberculosis. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 711-712.)

— Kanamycin in pulmonary tuberculosis. (*Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, 18th, Transactions*, February 1959, p. 343.)

WHITE (A.) and KNIGHT (V.). — Kanamycin : pharmacological, microbiological, and clinical observations. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 277-278.)

WINFIELD (M.), CRISP (G.O.), MAXWELL (M.H.) and KLEEMAN (C.R.). — Nephrotoxic effects of Kanamycin : a preliminary report. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 140-148.)

WRIGHT (K.), RENZETTI (A.), LUNN (J.), BUNN (P.), JOHNSON (D.), KRAJRYAK (O.). — Kanamycin : a new tuberculostatic agent. (*Abstract of paper presented at the annual meeting of the American Trudeau Society*, May 18-23, 1958 ; thru : *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, August 1958, 78 : 286.)

WRIGHT (K.). — Anti-TB drug reported similar to Streptomycin. (*Sci. News Latter*, May 31, 1958, 73 : 344.)

— Kanamycin found effective therapy for tuberculosis. (*Medical News*, June 9, 1958, 4 : 1 and 6.)

YANAGISAWA (K.) and SATO (N.). — Studies on Kanamycin, a new antibiotic against tubercle bacilli. I. Effect on virulent tubercle bacilli *in vitro* and in mice. (*J. Antibiotics* (Japan) (Ser. A), November 1957, 10 (6) : 233-235.)

YANAGISAWA (K.), KANAI (K.) and IWASAKI (T.). — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis infected with various drug resistant tubercle bacilli. (*Annual Report Japanese Association for Tuberculosis*, 1958, n° 3 : 82-94.)

YANAGISAWA (K.) and KANAI (K.). — Kanamycin in experimental guinea pig tuberculosis. (*Abstract of paper presented at the annual meeting of the American Trudeau Society*, May 18-23, 1958 ; thru : *Am. Rev. Tuberc. Pulmonary Diseases*, August 1958, 78 : 285.)

YANAGISAWA (K.), KANAI (K.), SATO (N.), HASHIMOTO (T.) and TAKAHASHI (H.). — Effects of Kanamycin in experimental tuberculosis of guinea pig. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 88-102.)

YOW (E.M.) and MONZON (O.T.). — Laboratory and clinical evaluation of Kanamycin in resistant bacterial infections. (*Ann. N.Y. Acad. Sci.*, September 30, 1958, 76 (Art. 2) : 372-390.)

— The current status of Kanamycin therapy. (*Antibiotics Ann.*, 1958-1959, pp. 736-743.)

YOW (E.M.). — Kanamycin. (*Practitioner*, June 1959, 182 : 759-764.)

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.